

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 9

Contribution
à l'étude clinique et thérapeutique
de la Trypanosomose expérimentale
à T. Congolense du cobaye
et de la souris

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

présentée et soutenue le Décembre 1934

PAR

Monsieur Jean VALENZA

PHARMACIEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE POLYLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1934

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 9

Contribution
à l'étude clinique et thérapeutique
de la Trypanosomose expérimentale
à T. Congolense du cobaye
et de la souris

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

présentée et soutenue le Décembre 1934

PAR

Monsieur Jean VALENZA

PHARMACIEN DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE POLYGLOTTE N. L. DANZIG

26, Rue des Francs-Bourgeois

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, Q. I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, Q. I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, Q. I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, Q. I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, Q. I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, Q. I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, Q. I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, Q. I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, Q. I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, Q. I.	Physique.
DAMIENS, ✱, Q. I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, Q. I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, Q. I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, Q. I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, Q. I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, Q. I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, Q. I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. ✱, Q. I. et DELÉPINE, O. ✱, Q. I.

Membres de l'Institut et GUERBET, ✱, Q. I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, Q. I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, Q. I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, Q. I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, Q. I.	Chimie minérale.
BACH, Q. I.	Microbiologie.
FLEURY, Q. I.	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE



MM. DELABY, ✱, Q. A. MM. BACH, Q. I.
PICON, Q. I. BEDEL, Q. I.
MASCRÉ, Q. I. RÉGNIER, Q. I.
FLEURY, Q. I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, Q. I., *agrégé*, chargé des T. P. de 1^{re} année Chimie générale.
FLEURY, Q. I. et RÉGNIER, Q. I. : *agrégés*,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, Q. I. Micrographie.
LEROUX, Q. I. Physique.
DEVAL, ✱, Q. I. Microbiologie.
DELABY, ✱, Q. I., PICON, Q. I. et MASCRÉ, Q. I. :
agrégés, chargés des travaux généraux de 4^e année.
Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, Q. I.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Hommage de très respectueuse
gratitude.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LAUNOY

Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de ma très respectueuse
et très sincère reconnaissance.*

A MONSIEUR HECTOR DIACONO

Chevalier de la Légion d'Honneur

Pharmacien supérieur

Inspecteur des Laboratoires d'Analyses Médicales de la Tunisie

*qui m'a initié dans ma profession et
à qui je suis heureux d'exprimer ma
reconnaissance et mon affection.*

A MES PARENTS

Très affectueusement.

A MES AMIS

SOMMAIRE

	Pages
Avant-propos	XIII

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE DU COBAYE PAR TRYPANOSOMA CONGOLENSIS ET DE SA THÉRAPEUTIQUE . . .	1
--	---

Chapitre I

Etude clinique	1
1. — Caractères de virulence du virus employé pour quelques animaux de laboratoire	1
2. — Trypanosomose expérimentale chez le Cobaye . . .	10
3. — Conclusions	20

Chapitre II

Pouvoir infectant du sang de Cobaye après infection péritonéale massive, par Tr. Congolense	24
--	----

Chapitre III

Etude thérapeutique	28
1. — Traitement par un seul médicament	29
A) Toxicité des corps : Moranyl, Tryparsamide, An- timoine-III-thiomalate de sodium, employés seuls . . .	29
B) Technique du traitement et de son action	30
2. — Traitement synergique	33
A) Toxicité des couples utilisés en synergie : Moranyl- Tryparsamide, Moranyl-Thiomalate de sodium, Tryparsamide-Thiomalate de sodium	33
B) Action thérapeutique des couples synergiques . .	34
C) Conclusions	44

Chapitre IV		Pages
Sur les maladies de réinfection		45

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE A <i>TRYPANOSOMA</i> CONGOLENE CHEZ LA SOURIS.	53
--	----

Chapitre I

Etude thérapeutique	53
Traitement par médicament unique	53
1. — Toxicité des corps utilisés	53
2. — Technique du traitement.	55
3. — Action curative des traitements envisagés	55

Chapitre II

Application de la médication synergique	59
1. — Toxicité des mélanges injectés	60
2. — Action curative des synergies envisagées	61

Chapitre III

Aperçu de l'action préventive des composés étudiés, du point de vue curatif	70
--	----

TROISIÈME PARTIE

ETUDE SUR LE RAPPORT DU POIDS DE LA RATE AU POIDS DU CORPS, CHEZ LES SOURIS NORMALES, INFECTÉES, INFECTÉES PUIS GUÉRIES D'UNE INFECTION A <i>TRYPANOSOMA</i> CONGOLENE, PAR LA MÉTHODE SYNERGIQUE.	76
1. — Variations de l'indice splénique chez les souris nor- males et les souris infectées par T. Congolense	77
2. — Variations de la rate chez des souris intoxiquées par le Moranyl, Moranyl + Tryparsamide, Moranyl + Sb-thiomalate de Na, Tryparsamide + Sb-thioma- late de Na	83
3. — Variations de la rate chez des souris infectées puis traitées pour leur infection	85
4. — Conclusions	88
Conclusions générales	89

AVANT-PROPOS

Les recherches dont les résultats sont exposés dans ce travail ont eu pour but, d'une part l'étude d'une infection par un Trypanosome pathogène chez le Cobaye et d'autre part, celle de moyens thérapeutiques propres à prévenir ou à combattre cette affection chez le Cobaye et chez la Souris.

Nous exposerons, dans les chapitres spécialement réservés à l'étude thérapeutique, des expériences dont les unes ont eu pour test T. Congolense et les autres, exceptionnellement T. Brucei. Pourquoi le T. Congolense a-t-il été choisi comme objet principal de ces investigations ? Il a fait l'objet de notre choix principalement en raison de sa résistance aux moyens thérapeutiques.

Le T. Congolense est en effet un rare parasite de la famille des Trypanosomidés qui, parasitant les grands animaux domestiques, particulièrement en Afrique Equatoriale et en A. O. F., se montre résistant d'une façon presque absolue aux moyens thérapeutiques actuellement en usage et dont les résultats, de valeur inégale pour d'autres Protozoaires (T. Brucei, T. Equiperdum, T. Annamense, etc....), sont pour celui-ci rigoureusement négatifs (si l'on décide que sera considérée comme négative une action passagère de simple blanchiment).

Découvrir une thérapeutique efficace contre T. Congolense aurait certes une très grande portée économique, toutefois, ce n'est pas ici la raison majeure pour laquelle nous avons travaillé avec ce test.

L'emploi de T. Congolense qui, comme test pour les études de chimie thérapeutique, a été introduit, au moins en France, par M. L. Launoy, est particulièrement intéressant en raison de la résistance qu'il oppose aux armes actuelles de la thérapeutique chimique. Cette propriété peut en faire un objet précieux d'étude, parce que les cas d'arséno-résistance des protozoaires spécifiques de la maladie du sommeil chez l'Homme, paraissent augmenter dans ces dernières années. Or, c'est un fait que les arséno-résistances compliquent beaucoup la lutte que livrent les autorités sanitaires contre T. Rhodesiense et T. Gambiense.

On pouvait donc admettre, au moins comme hypothèse de travail, qu'une thérapeutique arsenicale ou autre, active contre T. Congolense, permettrait de tirer d'utiles enseignements, au moins théoriques, pour l'établissement de la thérapeutique contre T. Gambiense et T. Rhodesiense, devenus résistants aux arsenicaux habituellement employés.

Sans doute, dans le laboratoire, pour se rapprocher des conditions humaines, on peut rendre résistante à l'arsenic une souche non résistante du virus que l'on étudie. Cette opération a été réalisée par différents auteurs. Elle est relativement facile, mais d'assez longue durée ⁽¹⁾.

Ayant en main une souche naturellement résistante et sans prétendre aucunement que l'arséno-résistance naturelle et l'arséno-résistance acquise soient d'essences identiques, nous avons toutefois pensé que la première pourrait convenir aux études que nous désirions entreprendre.

(1) Voir à ce sujet : F. LEUPOLD, *Arb. aus. d. Staatsinstitut f. Exp. Th. und d. G. d. H. zu Frankfurt a/M.*, 1924, f. 17, p. 19.

D'ailleurs, en usage depuis plusieurs années dans le laboratoire qui a bien voulu nous accueillir, cette souche de T. Congolense a permis l'obtention de résultats d'un grand intérêt théorique et pratique. Nous faisons ici allusion aux études sur la synergie trypanocide, publiées par M. L. Launoy et ses collaborateurs, qui nous ont précédé et dans lesquelles s'encadre ce mémoire.

Le sujet de notre thèse nous a été donné par M. le Professeur Launoy. Il nous a constamment guidé dans nos recherches. Il nous a témoigné des marques d'intérêt auxquelles nous avons été très sensible, nous lui renouvelons l'expression de notre très vive et très sincère reconnaissance.

Nous assurons de notre respectueuse gratitude, M. le Professeur Coutière qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre soutenance de thèse.

Nous prions M. le Professeur-agrégé Régnier qui a consenti à nous entendre exposer les conclusions de notre travail, d'agréer nos remerciements les plus sincères.

Nous ne saurions trop remercier M^{lle} M. Prieur, M^{lle} O. Fleury, M. A. Ancelot auprès de qui nous avons toujours trouvé au laboratoire l'aide la plus empressée et bien souvent une efficace collaboration.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE DU COBAYE PAR T. GONGOLENSE ET DE SA THÉRAPEUTIQUE.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CLINIQUE.

§ 1. — CARACTÈRES DU VIRUS EMPLOYÉ.

Nous proposant de prendre, dans certains cas, le cobaye comme animal de recherches, nous avons tout d'abord désiré connaître de façon précise l'évolution chez cet hôte du T. Congolense, dont nous allions l'infecter.

Le choix du cobaye est-il judicieux ? Pour certains auteurs, le T. Congolense n'infecte pas le cobaye. C'est ainsi que tout récemment encore, M. SCHWETZ travaillant au Congo Belge a publié des expériences dans lesquelles l'infection de cobayes par T. Congolense ne se produisait pas (1). Cet auteur dit en effet : « Mais tandis que le » cobaye est l'animal de choix pour T. Gambiense, il n'en est pas de » même en ce qui concerne T. Congolense. Tandis que certaines souches » de T. Congolense sont plus ou moins inoculables aux cobayes, » d'autres ne le sont pas. Avec nos diverses souches de Stanleyville, » nous sommes en tout cas bien rarement parvenu à infecter un cobaye ».

Cette résistance du cobaye au T. Congolense est, dans le cas spécial de M. SCHWETZ, certainement exacte, mais il est possible que cet auteur ait disposé d'une souche spéciale.

(1) *Bulletin de la Société de Pathol. Exot.*, t. 27, 1934, p. 259.

Toutefois, la résistance du cobaye au T. Congolense n'était d'ailleurs pas restée inaperçue de LAVERAN qui, après avoir étudié l'infection de cobayes par T. Congolense, *note qu'il n'y a pas d'infection*, dans certains cas. Rapportons-nous au travail de LAVERAN (2), nous lisons : « L'inoculation de cobaye à cobaye réussit toujours, » au contraire, l'inoculation des cobayes avec le virus provenant de » passages par *souris* donne souvent des insuccès ».

Comme on le verra dans la suite de nos études, nos résultats concordent avec ceux de LAVERAN, particulièrement en ce qui concerne le temps d'incubation et la durée d'évolution. Pour nous, le passage de souris à cobaye par voie intrapéritonéale est rarement inefficace. Nos infections étaient toujours massives.

Technique de l'infection.

Nous nous sommes servi du sang de souris infectée par T. Congolense, prélevé par ponction cardiaque et dilué dans de l'eau salée à 9,2 ‰ de façon à renfermer de 1 à 5 trypanosomes par champ microscopique (oculaire 1, objectif 7 Nachet). Nous injectons 1,4 à 1 cc. de cette dilution sanguine, de façon à faire une infection massive. La voie d'infection était le péritoine.

Virulence de la souche.

Du point de vue de sa virulence, nous pouvons définir notre virus d'après les résultats obtenus par M. L. LAUNOY (3) par injection, sur différents animaux de laboratoire, du virus rapporté par lui de Belgique.

Dans une note de 1931 (1. c.), cet auteur nous dit que :

« Les *cobayes* infectés par voie sous-cutanée, meurent en 8 à 20 » jours. La moyenne de survie après infection donne, pour 31 passages : » 12 jours et demi. Les *souris* infectées par voie veineuse meurent en » 5 à 19 jours. Chez le *chat*, les trypanosomes sont rares (1 par champ), » la température varie entre 38 et 40°, rarement au-dessus. L'animal » grossit peu. Les signes cliniques sont : l'inappétence, le larmolement, » la faiblesse du train postérieur, un peu d'exagération du réflexe » rotulien. Enfin, l'infection passe à l'état chronique. Chez le *chien* au » contraire, les trypanosomes sont nombreux dans le sang. L'animal

(2) Trypanosomes et Trypanosomiasés, A. LAVERAN et F. MESNIL, Masson 1912, p. 621.

(3) C. R. Soc. Biol., 1931, t. 106, p. 711.

» vomit, larmoie, il se couche sur le flanc, sa respiration est polypnéique, ses réflexes sont conservés. De temps en temps, on observe des mouvements de course, la bouche est souillée d'une bave brunâtre, les matières fécales émises sont sanguinolentes. Il hurle quand on le touche » (4).

Nous apportons ici quelques documents inédits relatifs à la virulence, pour le *chien*, de la souche de T. Congolense. Ces documents qui nous ont été communiqués par M. LAUNOY schématisent quelques expériences effectuées par celui-ci et M^{lle} M. PRIEUR sur des chiens de poids variables, depuis Octobre 1930 à Juillet 1931. On verra par les graphiques, l'invasion rapide du sang après infection intrapéritonéale. « La période d'incubation est comprise entre 2 et 6 jours. La marche de la maladie est toujours subaiguë. Sa durée n'a pas dépassé 20 jours dans les cas apportés ici. Dans le sang, la quantité des parasites est toujours très grande. Les périodes de récurrence sont courtes, elles ne dépassent pas quarante-huit heures. Le sang du chien qui succombe est toujours riche en parasites, ceux-ci présentent d'une façon particulièrement nette les phénomènes d'attachement. On note toujours, chez le chien comme chez les autres animaux, une forte leucocytose. L'animal succombe en hypothermie.

« Au cours de la maladie, la température dépasse rarement 40°-40°3, toutefois, elle a atteint 40°8 chez le chien « Avril », dont le graphique n'est pas donné ici. Les animaux perdent en quelques jours 1.000 à 1.500 grammes de poids. Cette baisse du poids corporel est en partie la conséquence de phénomènes d'inappétence qui s'installent dès l'apparition des parasites dans le sang. On voit aussi très rapidement se produire des vomissements alimentaires tout d'abord, puis biliaires ; ces vomissements sont souvent sanguinolents, ainsi que la diarrhée observée plusieurs fois. Une teinte subictérique des conjonctives est le témoin des altérations hépatiques. On note dans tous les cas, quelques jours avant la mort, de la parésie, puis de la paralysie du train postérieur, des mouvements convulsifs (mouvements de nage des pattes postérieures) et dans un cas (Phèdre), de la raideur de la nuque (opisthotonos permanent). On note également de la dyspnée, de l'adénite sous-maxillaire. Les réflexes sont conservés et parfois la maladie s'accompagne de douleurs musculaires intenses.

(4) C. R. Soc. Biol., 1931, t. 106, p. 711.

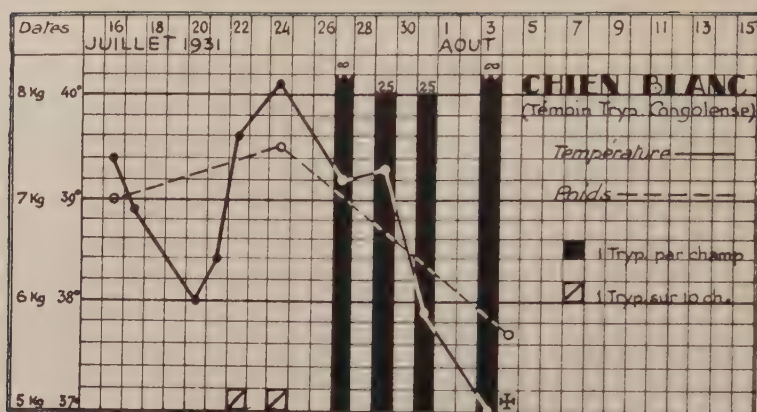


Fig.1 Chien blanc

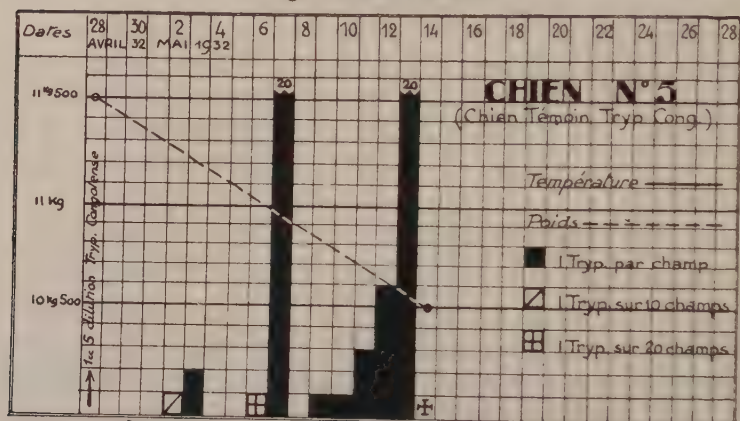


Fig.2 Chien N° 5

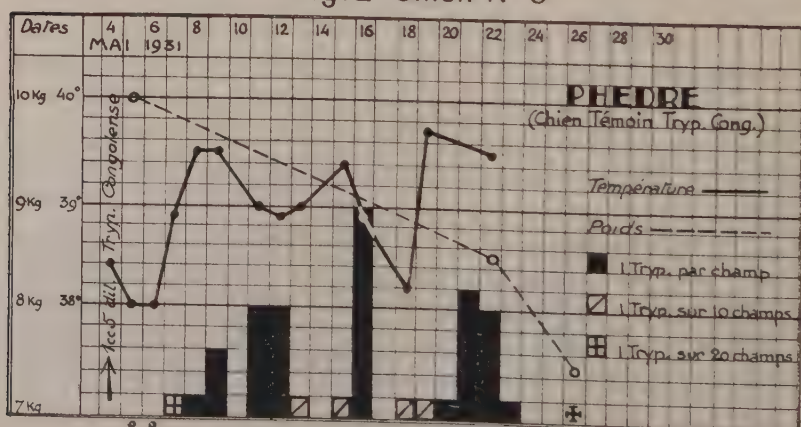


Fig.3 Chien-Phèdre

« A la période aiguë, l'animal est couché sur le flanc, la langue pendante, hors de la gueule, les yeux sont fermés, larmoyants, l'animal se plaint, d'abord par des cris relativement faibles, puis ceux-ci augmentent d'acuité et se terminent en hurlements prolongés (Ariane). Si on touche l'animal, il a des mouvements réactionnels brusques ».

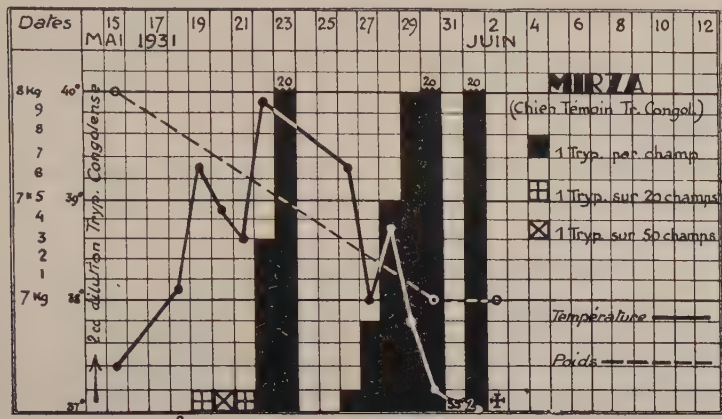


Fig 4. Chien Mirza

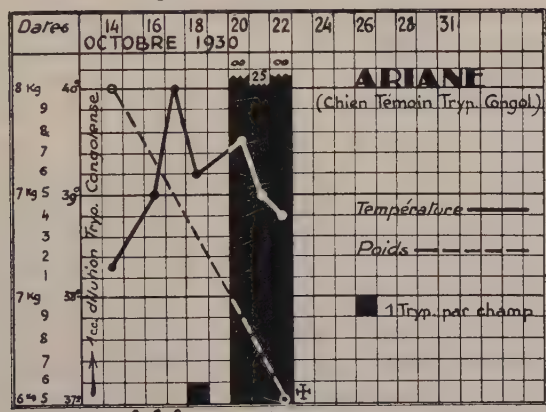


Fig.5 Chien Ariane

Il est très instructif de comparer les graphiques que nous communiquons ici avec ceux publiés par M. LAUNOY et M^{lle} M. PRIEUR, dans le mémoire qu'ils ont consacré à l'étude de la virulence de cette souche de Trypanosoma Congolense (Rhodain) chez le chat adulte (5). Chez ce dernier, la maladie est chronique. Chez le jeune chat

(5) Bull. Soc. Pathol. Exot., t. XXV, 1932, n° 1, p. 21.

au contraire et surtout quand le virus est passé de jeune chat à jeune chat, le virus s'exalte et l'animal peut être atteint d'une maladie suraiguë qui se rapproche de celle présentée chez le chien. Les graphiques publiés par les mêmes auteurs (6) sont très démonstratifs. Voici d'ailleurs les conclusions qui terminent le mémoire de L. LAUNOY et M^{lle} M. PRIEUR sur l'exaltation de la virulence de T. Congolense chez le *jeune chat* :

» 1^o — Un Trypanosoma Congolense provoquant chez le chat » adulte une maladie chronique, terminée par un état de prémunition » ou d'immunisation, est mortel pour le jeune chat ;

» 2^o — Après un passage sur un très jeune chat, l'exaltation du » virus pour le jeune chat est telle, que la maladie résultant de son » inoculation revêt une forme suraiguë. Les animaux succombent » dans les huit jours qui suivent l'infection.

» 3^o — Un seul passage sur cobaye du T. Congolense exalté sur » petit chat, suffit à faire perdre à ce virus son extrême virulence » pour le jeune chat ; néanmoins, ce virus reste mortel pour ce petit » animal. L'évolution de la maladie est de deux mois environ.

» 4^o — Un Trypanosoma Congolense exalté sur jeune chat, ne » présente pas pour le chat adulte une virulence comparable à celle » qu'il exerce sur le plus jeune chat. Dès les premiers jours qui » suivent l'infection, la virulence paraît analogue à celle exercée sur » ce dernier (ainsi que le démontre l'infection massive exceptionnelle » que l'on observe), mais très rapidement, les allures de la maladie » et de l'infection sanguine se modifient. On retrouve, en fin de compte, » les symptômes et le graphique que nous avons décrits et fixé dans » le mémoire précédent ».

La même souche de virus a servi récemment à P. NICOLLE, pour étudier systématiquement son action sur le *lapin*. Cet auteur a vu (7) que la maladie provoquée chez le lapin par inoculation de sang de souris infectée par T. Congolense, a un caractère chronique avec tendance à la guérison spontanée, « tendance fréquemment contrariée » par une sensibilisation particulière aux infections pulmonaires » intercurrentes ».

(6) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXV, 1932, p. 33.

(7) *C. R. Soc. Biol.*, t. CXV, 1934, p. 1507.

En passant le virus de lapin à lapin, P. NICOLLE (8) constate : 1° une évolution subaiguë avec terminaison fatale en quelques semaines ; 2° l'apparition constante d'œdèmes comparables à ceux qui ont été décrits pour le nagana du lapin ; 3° l'absence constante de lésions pulmonaires à l'autopsie.

L'auteur conclut : « qu'au second passage sur le lapin, le virus » a brusquement acquis des propriétés nouvelles (œdèmes, allure » subaiguë de la maladie, mort relativement rapide), tandis que par » les passages ultérieurs, il ne fait qu'accroître en intensité ces » propriétés ».

Aux expériences de P. NICOLLE, nous pouvons joindre deux observations personnelles concernant le lapin.

Lapin n° 1. — Infection chronique.

Le 4 Janvier 1934, un lapin du poids de 1.970 gr. a été infecté par nous, par injection *intraveineuse* de sang de souris, chargé de T. Congolense. On a injecté 1 cc. de sang dilué renfermant un trypanosome par champ microscopique. Les trypanosomes sont visibles dans le sang du lapin, le 9 Janvier, soit 5 jours après l'infection, la température égale 41°. Cette température ne sera jamais plus atteinte.

Le 12 Janvier, les parasites ne peuvent être décelés dans le sang périphérique, la température est 39°6. Les 13 et 15 Janvier, la température est 40°3, les trypanosomes sont visibles, ils disparaissent le 16, alors que la température est 39°6. Les 17 et 18 Janvier, nouvelle hyperthermie avec 40°2 qui coïncide avec la réapparition des trypanosomes. Du 19 au 23, la température est tantôt 39°5, tantôt 39°6, pas de parasites, ces derniers sont visibles le 24, température : 40°1. Du 25 au 27, la température oscille entre 39°5 et 39°9, pas de trypanosomes visibles ; ils le sont du 29 Janvier au 5 Février alors que la température varie de 40°1 à 39°4. Du 6 au 9 Février, la température est normale (39 à 39°3), pas de parasites ; du 10 au 13, trypanosomes visibles avec les températures quotidiennes suivantes : 40°4, 39°5, 39°5. Du 14 au 19, la température oscille entre 39°8 et 39°4, pas de trypanosomes. Ils sont visibles ensuite les 20, 22, 24 Février, les tem-

(8) C. R. Soc. Biol., t. CXVI, 1934, p. 21.

pératures étant ces jours-là 39°4, 40° et 40°. Les 21 et 23, jours où nous n'avons pas vu de trypanosomes, les températures étaient 38°8 et 38°6. Du 26 Février au 12 Mars, la température devient normale, oscillant entre 39°6 et 38°8 ; on ne voit pas de parasites. Le 13 Mars, hyperthermie avec 40°4, *corrélative d'une réapparition de trypanosomes*. A partir de ce jour, jusqu'au 19 Juillet, nous n'avons pu déceler un seul trypanosome, malgré le plus grand soin apporté à cette recherche ; il est vrai que pendant ces 128 jours, la température a été le plus souvent normale ; pendant ce laps de temps, nous avons noté : 1 fois 40°4, le 2 Juillet ; 5 fois 39°9 les 12, 18 et 24 Mai, ainsi que les 7 et 26 Juin ; 4 fois 39°8 les 30 Mars, 24 Avril, 4 Mai et 17 Juin ; 11 fois 39°7, le 14 Avril, les 1, 8, 14, 22, 23, 29 Mai, 19 Juin, 10, 12 et 19 Juillet ; le reste du temps, la température a oscillé entre 39° et 39°6, n'étant descendue au-dessous de 39° que deux fois, les 27 et 28 Mars avec 38°6 et 38°9.

L'animal n'a pas cessé de grossir. De 1 kg. 970 le 4 Janvier 1934, au début de l'expérience, il passe le 19 Juillet à 3 kg. 730 et le 4 Octobre à 4 kg. 150. Cet animal est vivant ce jour, 8 Octobre, température : 39°2. Voici donc un cas de chronicité d'infection de lapin par T. Congolense.

Le 27 Octobre 1934, donc 296 jours après l'infection, on retire par ponction de la veine marginale de l'oreille onze cent. cubes de sang, trois cobayes A, B et C pesant respectivement 620 g., 560 g. et 635 g. reçoivent par voie péritonéale, les cobayes A et C, 3 cc. du sang du lapin, le cobaye B, 5 cc. L'examen quotidien de ces animaux permet de reconnaître le 9 Novembre l'invasion parasitaire du cobaye B. Le cobaye A est parasité le 18 Novembre (temps d'incubation 21 jours). Le cobaye C est négatif à la date du 22 Novembre 1934.

Ainsi, notre lapin malgré sa splendide apparence, n'était pas guéri, son sang restait infectant. Cette observation nous laisse sceptique sur certaines guérisons dites spontanées, observées par nombre d'auteurs chez des lapins infectés par Tr. Congolense.

Lapin n° 2. — Infection à marche subaiguë.

Infecté le 2 Février 1934, par voie *intrapéritonéale*, avec 1 cc. de sang de souris dilué à 2 trypanosomes par champ. Poids initial : 1 kg. 950, température : 39°2.

L'incubation dure trois jours. *Le jour de l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique, la température était de 39°8.* Les parasites sont présents quatre jours de suite; températures quotidiennes : 39°8, 39°9, 39°2 et 40°3. Ce dernier jour, nous constatons une notable augmentation du nombre des trypanosomes, puisque nous en avons vu 3 à 4 par champ, alors que les jours précédents nous n'avons pu en compter qu'un pour 25 champs. Nous devons dire que jamais plus nous ne verrons autant de parasites dans le sang de cet animal, bien que les températures plus élevées, légèrement il est vrai, (maximum 40°5) aient été constatées. Le 9 Février, la température est 39°5, nous notons la *première disparition des trypanosomes* du sang périphérique. Les 10 et 12, les températures sont 40° et 40°5, les parasites sont visibles; le 13 Février, la température tombe à 39°, pas de trypanosomes; ceux-ci réapparaissent pendant deux jours avec les températures 39°9 et 40°4. Le 16 Février, 38°8, pas de parasites. Les 17 et 19 Février, 39°8 et 39°9, présence de rares trypanosomes. Le 20 Février, pas de trypanosomes, la température était 39°. Le 21 Février, très rares parasites, bien que la température soit 40°5. Les 22 et 23, la température est normale et nous ne voyons pas de trypanosomes. Le 24 Février, la température est 39°8, rares trypanosomes. Le 26, la température descend à 39°, pas de parasites. Le 27, hyperthermie avec 40°2; nous trouvons une moyenne de 1 trypanosome par 60 champs. Du 28 Février au 3 Mars, la température est constamment 39° et nous ne voyons pas de parasites.

Jusqu'à ce jour, l'animal avait grossi régulièrement et lentement; pesant 1 kg. 950 le 2 Février, il pesait 2 kg. 155 le 3 Mars.

Le 5 Mars au matin, l'animal est trouvé couché sur le côté, en proie à quelques convulsions; sa respiration était polypnéique, ses membres paralysés, sa température était 38°8 et son poids 1 kg. 800. Ainsi, en deux jours, il avait perdu 355 g. Les parasites étaient réapparus, mais nous n'en avons vu qu'une moyenne de 1 pour 10 champs.

L'animal meurt à la suite d'une saignée faite *in extremis* pour obtenir son sérum. Le sang prélevé dans un tube se sédimente au lieu de se prendre en caillot. Au cours de l'autopsie, nous observons un très faible épanchement péritonéal dans lequel se trouvent des leucocytes, mais pas de parasites. Le gros intestin est vide, ainsi l'amaigrissement semble dû à l'inappétence. Dans les capsules surrénales, la zone médullaire est filiforme. La rate pèse 6 g. 75.

L'urine trouvée dans la vessie est trouble, légèrement acide et albumineuse. Le foie paraît légèrement hypertrophié, sa couleur est normale. La vésicule biliaire est pleine et de couleur foncée. La bile est de couleur vert jade vif. Le cœur est très gros, en diastole. Le liquide péricardique est assez abondant, il présente de nombreux leucocytes, mais de très rares hématies et il n'y a pas de parasites. Les poumons sont congestionnés à leur base. La chair est de couleur rosée.

Ces documents nous permettent de classer la sensibilité des animaux de laboratoire au virus dont nous avons poursuivi l'étude chez le cobaye, de la façon suivante, par sensibilité décroissante : chien, cobaye, souris, lapin, chat adulte, mouton. L'infection était faite chez ces animaux par voie veineuse ou intrapéritonéale.

§ 2. — TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE A T. CONGOLENE, CHEZ LE COBAYE.

Nous donnerons ici quelques exemples de trypanosomose expérimentale chez des cobayes, infectés par la souche dont il vient d'être question ci-dessus.

Le *poids* de nos animaux au départ, variait entre 310 et 480 g. Nous avons pris indifféremment des *mâles* ou des *femelles*. Ces animaux étaient gardés soit isolément dans des bocalux, soit dans des cages en ciment, fermées par une porte métallique grillagée. Dans chaque cage, le plancher est constitué par une clayette en bois. Les animaux sont nourris avec un mélange de son humide et d'avoine ; on leur donne également de la betterave, et quand il est possible, de la luzerne, de la salade. Il est bon de leur donner du fourrage en abondance pour les empêcher de brouter réciproquement leur fourrure. La température de la pièce est maintenue en hiver aux environs de 22° et son aération est aisée. La propreté des clapiers est parfaitement entretenue.

Dans notre étude, nous avons étudié spécialement les modifications de la *température* et du *poids* avant et après l'infection, ces deux éléments pouvant être des signes précieux de diagnostic précoce.

Technique pour prendre la température du Cobaye :

Pour prendre la température du cobaye, il faut se servir de thermomètres spéciaux, livrés par le commerce et dits thermomètres à cobaye. Ces thermomètres sont munis d'un réservoir à mercure de volume relativement petit, dont la tige capillaire mesure 17 à 18 centimètres de longueur. Cette tige est graduée en dixièmes de ~~milli-mètres~~ ^{degrés} à partir de la graduation 28° et elle atteint 45°; le degré 28 commence à 5-6 cm. de l'extrémité du réservoir. Le diamètre de la section du thermomètre est d'environ 4 millimètres.

Pour prendre une température de cobaye, l'animal est saisi de la main gauche par le dos, il est retourné le ventre en l'air et la tête repose entre l'avant-bras et les côtés de l'expérimentateur. L'animal réagit habituellement par des cris et des mouvements de pattes. Lorsqu'il est bien tenu, le pouce doit être susceptible d'immobiliser la patte postérieure gauche en même temps que les autres doigts immobilisent l'autre patte postérieure et le tronc. Il faut éviter de laisser faire des mouvements au cobaye, sinon la température s'élèverait. L'animal étant bien saisi, le thermomètre est trempé dans l'huile de vaseline, puis introduit avec précaution dans le rectum, d'une longueur de 6 à 7 centimètres. C'est seulement dans des conditions d'immobilité absolue de l'animal et d'une introduction suffisante de la tige thermométrique dans l'intestin que l'on obtiendra la température réelle.

DÉTAIL DES EXPÉRIENCES

Nous indiquerons les observations que nous avons faites sur deux séries d'animaux. Dans la première série, les cobayes étaient *isolés* les uns des autres dans des bocaux en verre, les animaux de l'autre série étaient dans *une même cage*.

A. — Expérience du 26 Décembre 1933. — Animaux isolés.

Ces animaux sont observés avant l'infection du 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. Ils sont infectés le 8 Janvier 1934 par voie intrapéritonéale avec $\frac{1}{2}$ cc. de sang de souris dilué à 2-3 trypanosomes par champ microscopique.

Cobaye n° 1.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 22 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre au 8 Janvier 1934. — Pendant ce temps, la température oscille entre 39° et 39°6 et le poids est passé de 340 g. à 400 g.

L'*infection* a lieu le 8 Janvier 1934 par voie intrapéritonéale avec ½ cc. de sang de souris dilué à 2-3 trypanosomes par champ microscopique. Du 9 Janvier au 20 Janvier 1934, veille de la mort de l'animal, la température quotidienne varie de la façon suivante : 39°5, 39°4, 39°3, 39°3, 40°1, 40°, 40°, 39°6, 39°3, 39°5, 38°9.

Pendant ce même laps de temps, le poids se modifie peu : 400 g. le jour de l'infection ; maximum le 11 Janvier : 420 g. ; minimum 390 g. le 15 Janvier ; 410 grammes le jour de la mort.

L'animal ayant présenté des parasites dans le sang périphérique le 13 Janvier, soit 5 jours après l'infection, il est facile de voir que, dans ce cas, la montée de température coïncide avec l'*invasion périphérique du sang*. D'autre part, la *durée de la maladie* a été de 14 jours. Le temps d'*incubation clinique*, c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre le moment de l'infection et celui de l'apparition des parasites dans le sang a été de cinq jours.

Cobaye n° 2.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 30 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. — La température varie entre 39° et 39°7, le poids passe de 358 g. à 417 g.

Infection le 8 Janvier. — Du 9 au 30 Janvier, jour de la mort de l'animal, les températures quotidiennes sont les suivantes : 39°5, 39°4, 39°6, 39°4, 39°1, 39°9, 39°6, 39°3, 39°3, 39°2, 39°1, 39°9, 39°5, 40°3, 40°1, 40°2, 39°6, 35°6, 33°6.

Dans ce laps de temps, le poids a subi les variations suivantes : 417 g. le jour de l'infection ; maximum 448 g. le 16 Janvier ; minimum 363 g. le jour de la mort.

Le lendemain de l'infection, l'animal présente une petite réaction fébrile, puis la température redevient normale jusqu'au 22 Janvier (39°9), jour de l'invasion périphérique; le *clocher thermique* n'est atteint cependant que 2 jours après avec 40°3, l'hyperthermie se maintient encore pendant 2 jours, puis nous assistons à la chute de température et l'animal fait de l'hypothermie pendant plus de 24 heures.

La durée de la maladie a été de 22 jours, l'incubation clinique de 14 jours. C'est la plus longue incubation que nous ayons notée.

Cobaye n° 3.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 18 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934.—
Variation de température : 39°2 et 39°7 ; variation de poids : 372 à 428 grammes.

Infection le 8 Janvier. — Du 9 au 17 Janvier, veille de la mort, les températures quotidiennes sont les suivantes : 39°5, 39°6, 39°6, 40°2, 40°1, 40°6, 39°9, 39°9. Le jour de la première hyperthermie, malgré le plus grand soin apporté dans notre examen microscopique, nous n'avons pu voir un seul trypanosome. Le lendemain, nous n'en avons vu qu'un seul sur quatre lames observées, puis ils sont devenus moins rares. La température maxima a été notée le lendemain de l'infection apparente, puis elle s'est maintenue assez haute.

Pendant la maladie qui a duré 10 jours, l'animal a d'abord grossi jusqu'au 15 Janvier (480 g.), puis il a maigri jusqu'à la mort (457 g.). La durée de l'incubation clinique a été de 5 jours.

Cobaye n° 4.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 4 Février 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934.—
La température varie entre 39° à 39°5, le poids passe de 327 à 360 gr.

Infection le 8 Janvier. — La température reste normale, oscillant entre 39°1 et 39°3 jusqu'au 17 Janvier, jour de l'infection apparente, où la température est 39°5. Du 18 au 22 Janvier, la température est successivement 39°1, 39°2, 39°5, 39°1 ; ce dernier jour, les trypano-

nosomes sont invisibles dans la circulation périphérique, ils réapparaissent le lendemain avec une température de 38°9, mais ils sont très rares. Du 22 Janvier au 3 Février, veille de la mort, les températures quotidiennes sont : 38°6, 40°, 39°7, 40°1, 39°1, 39°1, 38°4, 34°8, 36°9. Ainsi, l'hyperthermie n'est notée que le 23 Janvier, soit 6 *jours après l'infection apparente* ; elle descend à la limite supérieure de la température normale le lendemain, puis elle remonte à 40°1, enfin, elle baisse jusqu'à 34°8, mais une réaction fait remonter la température à 36°9.

Pendant la maladie, le poids a subi les variations suivantes : 360 g. le jour de l'infection ; maximum 385 g. le 23 Janvier ; minimum 340 g. le jour de la mort.

La *durée de la maladie* a été de 27 jours, c'est la maladie la plus longue que nous ayons observée ; son *incubation clinique* a été de 9 jours.

Cobaye n° 5.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 22 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. — La température varie entre 38°9 à 39°7 ; le poids passe de 386 g. à 447 g.

Infection le 8 Janvier 1934. — Du 9 Janvier au 13 Janvier, la température oscille entre 39°5 et 39°1, le 15 Janvier, elle est à 40°, mais nous ne trouvons pas de trypanosomes dans le sang. *Ceux-ci apparaissent le lendemain*, alors que la température est 39°6 ; du 17 au 22 Janvier, jour de la mort, les températures quotidiennes sont : 38°9, 39°1, 38°7, 38°, 36°. Dans ce cas, la poussée thermique a eu lieu la *veille de l'infection périphérique*.

Pendant la durée de la maladie, le poids qui était 447 g. le jour de l'infection, atteint le maximum 455 g. le 11 Janvier ; le minimum : 373 g. le jour de la mort.

Durée de la maladie : 14 jours ; *durée de l'incubation clinique* : 8 jours.

Cobaye n° 6.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 27 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. — La température varie entre 38°4 et 39°7 et le poids passe de 350 à 415 grammes.

Infection le 8 Janvier 1934, avec 38°8 de température. Le lendemain, celle-ci est 39°5, puis elle oscille entre 38°9 et 39°4 jusqu'à la veille de l'infection apparente, soit le 16 Janvier. Du 17 Janvier, début de l'apparition des parasites, jusqu'au 27 Janvier, jour de la mort, les températures quotidiennes sont : 39°2, 39°1, 39°5, 38°9, 39°8, 40°1, 40°5, 40°1, 39°3, 30°5. Cette fois, pas de coïncidence entre l'apparition des trypanosomes et l'hyperthermie, *celle-ci n'a lieu que 6 jours après l'invasion périphérique et elle dure trois jours*. L'animal meurt en hypothermie très accentuée : 30°5 ; c'est la température la plus basse que nous ayons notée chez le cobaye agonisant.

Durant sa maladie, l'animal a maigri légèrement : 415 g. le jour de l'infection, 391 g. le jour de la mort.

Durée de la maladie : 19 jours ; *durée de l'incubation clinique* : 9 jours.

Cobaye n° 7.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 18 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. — La température varie entre : 39°7 à 39°3 ; et le poids passe de 342 à 362 grammes.

Infection le 8 Janvier 1934 : température 39°3, poids 349 g. — Du 9 Janvier au 17 Janvier, veille de la mort, les températures quotidiennes sont : 39°6, 39°7, 39°4, 40°1, 39°6, 40°5, 38°9, 40°. L'apparition des trypanosomes coïncide avec la première poussée thermique. L'animal meurt, alors que la température de la veille était encore élevée.

Le poids qui était 349 grammes le jour de l'infection est passé le maximum, 368 g. le 11 Janvier et le minimum, 332 g. le 15 Janvier. L'animal mort pesait 335 grammes.

Durée de la maladie : 10 jours ; *durée de l'incubation clinique* : 4 jours.

Cobaye n° 8.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 29 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. — La température varie entre : 39°7 et 39°2 ; le poids augmente de 328 g. à 382 g.

Infection le 8 Janvier 1934. — Du 9 au 13 Janvier, la température est normale, elle oscille entre 39°7 et 39°1 ; du 14 au 18 Janvier, l'animal fait une poussée thermique : 39°8, 40°1, 40°2, 40°4, l'apparition des parasites coïncide avec la température de 40°1. La température oscille ultérieurement entre 39°1 - 39°9, puis elle baisse progressivement pour être à 38°8 la veille de la mort.

Les variations du poids à partir de l'infection sont les suivantes : minimum 360 g. le 13 Janvier, maximum 408 g. le 25 Janvier, 390 g. le jour de la mort.

Durée de la maladie : 21 jours ; *durée de l'incubation clinique* : 8 jours.

Cobaye n° 9.

Temps d'observation : 26 Décembre 1933 au 20 Janvier 1934.

Observation préalable : 26 Décembre 1933 au 8 Janvier 1934. — La température varie entre 38°9 et 39°4 et le poids passe de 332 à 400 grammes.

Infection le 8 Janvier : Température 39°4, poids 395 g. — Pendant la période d'incubation, les températures extrêmes sont 39°3 le 9 Janvier et 39°9 le 12 Janvier ; c'est cette même température qui est notée le 15 Janvier, jour de l'invasion périphérique ; dans les jours qui suivent, la température baisse progressivement jusqu'à 38°4 le 20 Janvier, jour de la mort. *Ainsi, dans ce cas, la température la plus élevée a été inférieure à 40°.*

Le poids de ce cobaye a augmenté durant la maladie (seul cas observé d'augmentation de poids) : 395 g. le jour de l'infection, minimum 377 g. le 15 Janvier et maximum 422 gr. le jour de la mort.

Durée de la maladie : 12 jours. *Durée de l'incubation clinique* : 7 jours.

B. — **Expérience du 31 Janvier 1934.** — *Animaux non isolés, infectés comme les précédents.*

Cobaye n° 10.

Temps d'observation : 31 Janvier 1934 au 13 Février 1934.

Observation préalable : 31 Janvier 1934 au 2 Février 1934. — Pendant ce temps, la température a varié de 39° à 39°7 et son poids a passé de 305 à 310 g.

Infection le 2 Février. — Du 3 Février au 12 Février, veille de la mort de l'animal, la température quotidienne varie de la façon suivante : 39°4, 40°1, 40°, 39°5, 40°1, 39°9, 39°5, 39°8.

Dans le même laps de temps, le poids passe de 315 à 330 grammes, après avoir fait au maximum 360 g. le 10 Février.

L'animal ayant présenté des parasites dans le sang périphérique, le 5 Février, soit trois jours après l'infection, il est facile de voir que, dans ce cas, la *montée de la température coïncide avec l'invasion du sang périphérique.*

D'aure part, la *durée de la maladie* a été de 11 jours et l'*incubation clinique* : 3 jours.

Cobaye n° 11.

Temps d'observation : 31 Janvier 1934 au 17 Février 1934.

Observation préalable : 31 Janvier au 2 Février 1934. — La température varie entre 39°1-39°5 et le poids passe successivement à : 280, 290, 265 g.

Infection le 2 Février. — Du 3 au 16 Février, veille de la mort de l'animal, les températures quotidiennes sont les suivantes : 38°9, 39°1, 39°3, 39°1, 40°2, 39°5, 40°, 40°1, 39°8, 39°6, 38°7, 35°3.

Le poids final est le même que celui du début, c'est-à-dire : 265 g. Au cours de la maladie, il a été au plus haut, égal à 325 g. le 14 Février.

L'hyperthermie à 40°2 a lieu le 8 Février ; *elle coïncide avec l'apparition des parasites.* Elle se maintient pendant 2 jours à 40°, puis baisse sensiblement et lentement. On note 35°3, le jour précédant la mort.

Durée de la maladie : 15 jours ; *durée de l'incubation clinique* : 6 jours.

Cobaye n° 12.

Temps d'observation : 31 Janvier 1934 au 13 Février 1934.

Observation préalable : 31 Janvier au 2 Février. Variation de la température : 38°9 - 38°5 ; variation du poids : 320-295 g.

Infection le 2 Février 1934. — Invasion périphérique le 5 Février. Température ce jour-là : 40°, puis elle oscille entre 39°7 et 39°5 les cinq jours suivants ; le 12 Février, veille de la mort, elle tombe à 36°8, le 13 Février, l'animal est trouvé mort.

Le poids de l'animal au moment de la mort est 330 g., son maximum a été 345 g. le 10 Février et son minimum 300 g. le 3 Février ; l'animal a donc grossi, puis maigri.

Durée de la maladie : 13 jours. *Durée de l'incubation clinique* : 3 jours.

Cobaye n° 13.

Temps d'observation : 31 Janvier 1934 au 13 Février 1934.

Observation préalable : 31 Janvier au 2 Février 1934. — Variation de température : 38°9 - 38°6 ; variation de poids : 268-250 gr.

Infection le 2 Février 1934. — Trypanosomes dans le sang périphérique le 5 Février, alors que la température est 40°2. La veille de la mort, 12 Février, la température est 38°4 ; dans ce laps de temps, elle n'a jamais plus atteint le cap de 40°, la température variant entre 39°8 et 39°3.

Le poids initial de cet animal était 265 g., son maximum 305 g. le 10 Février ; au moment de la mort 272 g.

Durée de la maladie : 11 jours ; *incubation clinique* : 3 jours.

Cobaye n° 14.

Temps d'observation : 31 Janvier 1934 au 10 Février 1934.

Observation préalable : 31 Janvier au 2 Février 1934. — Variation de température : 38°8 - 39°1 ; variation de poids : 330-305 gr.

Infection le 2 Février. — Invasion périphérique le 5 Février ; température ce même jour : 40°2. Du 6 au 9 Février, veille de la mort, les températures quotidiennes sont : 39°9, 39°2, 39°9, 39°5, donc, une seule fois la température est au-dessus de 40°.

L'animal grossit de 318 g. à 355 grammes.

Durée de la maladie : 8 jours ; *incubation clinique* : 3 jours.

Cobaye n° 15.

Temps d'observation : 31 Janvier 1934 au 8 Février 1934.

Observation préalable : 31 Janvier 1934 — 2 Février 1934. —
Variation de la température : 39°2 - 38°5 ; variation de poids : 273-260 grammes.

Injection du 2 Février 1934. — Le jour de l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique, la température est 40°6, puis elle ne descend pas au-dessous de 40° et remonte même à 40°8. L'animal est trouvé mort le lendemain.

Cet animal, dont la maladie a été courte, a légèrement augmenté de poids : de 270 g. à 300 gr. le jour de la mort.

Durée de la maladie : 6 jours : *incubation clinique* : 3 jours.
survie : 3 jours.

Aucune différence dans la manière de se comporter des animaux maintenus isolés ou en communauté.

Résumons succinctement, d'après les 15 protocoles qui précèdent, les rapports entre l'invasion sanguine et la poussée thermique chez le cobaye infecté par une injection massive de T. Congolense. Les trois cas suivants peuvent se présenter. L'invasion sanguine :

a) *Coïncide* avec l'hyperthermie pour les cobayes n°s 1, 2, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15.

b) *Précède* l'hyperthermie pour les cobayes n°s 4 et 6.

c) *Suit* l'hyperthermie pour les cobayes n°s 3, 5, 8 et 9.

Dans le même ordre d'idées, la statistique obtenue avec les éléments qui constituent nos expériences sur l'incubation nous donne le tableau suivant :

<i>L'invasion sanguine</i>	COBAYES	
	Donneurs	Récepteurs
<i>coïncide</i> avec la première hyperthermie	4 fois	9 fois
<i>suit</i> l'hyperthermie	1 —	2 —
<i>précède</i> l'hyperthermie.	6 —	3 —

Nous avons constaté d'autre part que 5 cobayes donneurs et 5 cobayes récepteurs *n'ont jamais eu d'hyperthermie* ce qui prouve bien une fois de plus que l'hyperthermie n'est pas, dans le cas qui nous occupe, *un élément certain de l'infection*.

Dans ce premier chapitre de notre travail, nous avons étudié l'infection chez le cobaye en examinant le temps d'incubation clinique, la durée de la maladie comptée à partir du jour de l'infection et les modifications de la température et du poids au cours de celle-ci (9).

Pour avoir une idée plus générale sur la durée de l'incubation clinique et les variations de la température au cours de celle-ci et un peu au-delà, nous joindrons aux observations détaillées des 15 cobayes dont la maladie a été décrite ci-dessus, celles que nous avons faites sur 53 autres cobayes infectés dont nous n'avons pu suivre l'évolution totale de la maladie par suite d'un traitement qui leur a été institué et dont nous parlerons par ailleurs.

Nous réunissons nos observations comme suit, sous forme de conclusions, en partie publiées par nous récemment (10).

§ 3. — CONCLUSIONS.

1^o TEMPS D'INCUBATION : chez le cobaye infecté par T. Congolense, par la voie péritonéale avec du *virus de souris*, l'incubation est relativement variable. Ainsi sur 70 cobayes infectés du 8 Janvier au 10 Avril 1934, nous avons constaté l'apparition des Trypanosomes dans le sang après les périodes suivantes : après les cinq premiers jours pour 50 cobayes (3 jours pour 23 animaux, 4 pour 16 animaux, 5 pour 11 animaux) ; après les sixième, septième et huitième jours pour 14 animaux ; enfin, du neuvième au quatorzième jour pour 6 animaux. La durée moyenne de l'incubation est de 5 jours.

2^o DURÉE DE LA MALADIE. Pour les 17 animaux dont nous avons étudié l'évolution complète de la maladie, la durée de celle-ci s'établit comme suit : de 6 à 10 jours pour 4 animaux ; de 11 à 14 jours pour 8 autres ; de 15 à 27 jours pour les 5 derniers. Cette dernière série se détaille ainsi : un cobaye meurt 15 jours après l'apparition des trypanosomes, un autre 19 jours après et les trois derniers, aux vingt-et-unième, vingt-deuxième et vingt-septième jours. Les durées extrêmes sont donc 6 et 27 jours ; la durée moyenne est de 13,7.

(9) Nous rappelons que l'hyperthermie d'infection débute pour nous avec la température de 39°8.

(10) C. R. Soc. Biol., t. CXV, 1934, p. 1677.

Il est intéressant de noter que cette moyenne est identique à celle qui a été donnée par LAVERAN et MESNIL, dans des études très antérieures à celle-ci (l. c.).

3° TEMPÉRATURE. Nous avons pris d'une façon régulière, quotidiennement le matin, entre 9 heures et 12 heures, la température rectale des cobayes infectés par nous, depuis quelques jours avant l'infection, jusqu'à leur mort. Nous considérons tout d'abord que les extrêmes de température des cobayes neufs se placent entre 38° et 39°9, cette dernière sans cause apparente. Habituellement, les limites varient seulement entre 38°8 et 39°2. *Dès le lendemain de l'infection*, on observe quelques modifications de la température du cobaye infecté. Pour 59 expériences, nous notons : a) aucun changement chez 11 animaux ; b) un léger abaissement de température compris entre 0°1 et 0°4 chez huit autres ; c) une élévation thermique comprise entre 0°1 et 0°5 chez 34 animaux ; d) une élévation thermique plus forte comprise entre 0°6 et 1° chez 6 autres.

Du lendemain de l'infection à la veille de l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique, les écarts de température sont très légers.

C'est seulement *24 heures avant l'invasion sanguine* apparente qu'il est possible d'observer une poussée très évidente. Nous considérons comme telle seulement toute température supérieure à 39°7. Dans ces conditions, nous avons noté six cas d'hyperthermie évidente, sans trypanosomes dans le sang, l'hyperthermie variait de 0°1 à 0°5. Pour ces six observations, la température était plus élevée la veille de l'invasion sanguine apparente, que le jour même ou celle-ci devint visible.

Toutefois, c'est habituellement *le jour même* de l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique, que l'hyperthermie est observée. Ainsi, la température était de 41° (une fois), 40°8 (une fois), 40°7 (deux fois), entre 40°6 et 40°1 (onze fois), 40° (neuf fois), au-dessous de 40°, c'est-à-dire 39°9 - 39°8 (quatorze fois).

Dans certains cas, non rares, lors de la première poussée visible des trypanosomes, la température est susceptible de stationner entre les limites maxima et minima observées chez les cobayes

neufs. Ainsi, dans 14 observations, la température était comprise, le jour de l'apparition des trypanosomes, entre 39° et 39°7. Dans deux cas particuliers, nous avons même observé une température de 38°7.

Si, d'un autre point de vue, nous considérons les modifications de la température centrale, notées la *veille* de l'invasion périphérique et le *jour* où celle-ci est apparue, nous voyons que: *a)* dans cinq cas, la présence des trypanosomes dans le sang est corrélative d'une baisse de température de 0°1 à 0°4 ; *b)* chez un animal, elle ne varie pas; *c)* chez 32 autres, elle s'élève de 0°1 à 0°5 dans 17 cas, de 0°6 à 1°1 dans les 15 autres cas.

Vingt-quatre heures après l'apparition des parasites dans le sang périphérique, il est encore possible d'observer de l'hyperthermie. Celle-ci est toutefois généralement moins élevée. Autrement dit, le plus souvent 24 heures après l'apparition des trypanosomes, la température s'abaisse. La chute alors est comprise entre 0°1 et 0°5 dans 25 cas ; entre 0°6 et 1° dans 12 cas ; entre 1° et 1°6 dans 4 cas. Par contre, chez 19 autres animaux, la température s'élève entre 0°1 et 1°.

Dans les jours qui suivent, la température redescend vers la normale ; on observe toutefois des clochers d'hyperthermie dont la durée n'excède pas 24-48 heures, exceptionnellement 72 h., ils peuvent atteindre 41°1, mais le plus souvent ne dépassent pas 40°5.

A l'approche de la mort, la température tend à baisser, parfois très brusquement et profondément. Dans la majorité des cas, elle tombe au-dessous de 39°. Il y a cependant des exceptions à cette règle, puisque dans 4 cas nous avons noté 40°8, 40°, 39°9, 39°8. Au fur et à mesure que l'animal pénètre plus avant dans la phase agonique, il se refroidit ; 24 heures avant la mort, on peut noter des températures comprises entre 36°9 et 35°3.

Nous avons pu prendre la température le jour même de la mort seulement dans 3 cas, la mort se produisant, dans la plus grande majorité des cas, pendant la nuit. Les températures observées alors étaient de 36°, 33°6 et 30°5. Ajoutons que l'isolement ou le groupage des animaux n'influe pas sensiblement sur la température avant infection.

4° POIDS DES ANIMAUX. Les poids du jour de l'infection et du jour de la mort, permettent de constater que, d'une façon générale (le poids primitif des animaux sur lesquels nous avons opéré a varié de 260 à 450 g.), les animaux ne maigrissent pas ou maigrissent peu. Ils ne présentent habituellement aucune inappétence, celle-ci, lorsqu'elle se présente, est temporaire. L'amaigrissement peut se voir surtout chez les animaux pesant plus de 400 gr., mais ce n'est pas ici une règle absolue. On peut en effet observer des augmentations de poids de 50 à 60 g. pour des animaux dont le poids de départ est de 400 g. En résumé, l'infection paraît retarder la croissance régulière des jeunes animaux, mais elle ne l'entrave pas complètement. Un très grand nombre de nos animaux, au jour de la mort, étaient d'un poids supérieur à celui du jour de l'infection.

5° AUTOPSIE. Sur 40 cobayes autopsiés avec soin, 15 d'entre eux présentaient un hémopéritoine. Dans deux cas, nous avons pu voir d'une façon extrêmement nette, une rupture de la rate. Souvent, aucune déchirure de cet organe n'est visible. Toutefois, la rate, comme le foie, est toujours lésée. Le foie est en dégénérescence graisseuse, il est fragile, très fendillé sur sa face inférieure. La rate est extrêmement fragile, elle est habituellement hypertrophiée, mais proportionnellement moins que chez des souris infectées par T. Congolense et pour une même durée de maladie. Dans un cas, nous avons noté le poids de 6 g. 6 pour un cobaye de 390 grammes. Il est vrai que les cobayes ne présentent pas d'infection prolongée, comme on peut le voir chez les souris (*pour l'hypertrophie de la rate chez la souris, voir III^e partie, page 76*).

CHAPITRE II.

POUVOIR INFECTANT DU SANG DE COBAYE APRÈS INFECTION PÉRITONÉALE MASSIVE PAR T. CONGOLENSÉ.

Dans les pages précédentes, nous avons constaté que l'hyperthermie chez les cobayes infectés par T. Congolense, est habituellement l'indication que l'invasion du sang périphérique par ce parasite est effectuée. Toutefois, ce test n'est pas sans défaut, l'invasion périphérique peut en effet suivre la poussée thermique et non l'accompagner (voir cobaye 3, cobaye 5), de même que l'invasion sanguine peut s'établir sans réelle poussée thermique (cobayes 4, 6).

Du point de vue absolu, on ne peut donc pas dire que l'indication thermométrique soit contemporaine de la multiplication des parasites dans le sang, puisqu'en certains cas cette dernière précède ou suit la montée thermique. Donc, pour être certain que le sang est envahi, on ne peut se contenter des données thermométriques, mais encore il faut faire l'examen microscopique du sang. *Cet examen microscopique du sang est-il lui-même sans appel ?* C'est précisément pour répondre à cette question que nous avons effectué les expériences qui font l'objet de ce chapitre. Ces expériences consistent à ponctionner le cœur d'animaux infectés depuis un temps déterminé, mais ne présentant ni parasites dans le sang, ni modifications de leur température et à injecter ce sang à des animaux neufs, cobayes ou souris.

Les résultats que nous mentionnerons dans ce chapitre montrent combien la technique du passage du sang de l'animal, infecté ou supposé tel, est autrement opérante que la prise de température et aussi que l'examen microscopique.

Notre étude sur ce point particulier a été faite en collaboration avec M. L. LAUNOY ; elle s'encadre dans ses recherches antérieures sur ce même sujet, si délicat, de la connaissance des indices précoces d'infection. Nous n'avons pas à faire la bibliographie de cette question, elle est neuve d'ailleurs. Nous nous contentons de mentionner les travaux qui sont directement en rapport avec le point étudié (11). Nos résultats ont été exposés dans une note publiée aux *Comptes-Rendus de la Société de Biologie*, reproduite ci-après.

« Au cours de recherches encore inédites sur la défense opposée »
» par les téguments externes de quelques animaux de laboratoire »
» à l'infection par T. Congolense, L. LAUNOY observa en juin 1933 »
» pour la première fois, que le sang de souris infectées par voie »
» sous-cutanée avec T. Congolense, peut se montrer infectant déjà »
» 14 heures après l'inoculation sous-cutanée du virus, toutes précau- »
» tions étant prises dans l'inoculation pour éviter un traumatisme »
» autre que la piqûre. Ce résultat était intéressant puisque, dans les »
» conditions habituelles de l'infection, c'est-à-dire : injection sous- »
» cutanée de 0,25 cc. d'une émulsion renfermant 4 à 5 trypano- »
» somes par champ (oculaire 1, objectif 7 Nachet), la durée d'incu- »
» bation évaluée selon la méthode habituelle par la détermination »
» du moment où les parasites sont « décelables à l'examen micro- »
» scopique du sang » est de 4 à 5 jours. La virulence précoce du sang »
» chez les souris infectées par voie sous-cutanée par T. Congolense, »
» a été plusieurs fois confirmée depuis Juin 1933 ».

Les résultats ci-dessus constituent le point de départ des recherches qui font l'objet de notre communication. Celle-ci a pour but d'étendre au cobaye, infecté par voie sous-cutanée ou par voie intrapéritonéale, les observations de L. LAUNOY sur la souris. Les résultats de nos observations sur le cobaye se résument ainsi :

Quand on injecte à un cobaye, par voie péritonéale, une dose massive de T. Congolense (3 à 4 millions de germes environ) conservé sur souris, l'incubation clinique (caractérisée par l'hyperthermie ou par l'examen microscopique) varie entre 5 et 14 jours. Or, quand on examine systématiquement le pouvoir infectant du sang pendant

(11) C. R. Soc. Biol., 1934, t. 116, p. 502.

cette période dite « d'incubation », on constate que le sang prélevé par ponction cardiaque et transféré à la dose de 1 cc. à 3 cc. dans le péritoine d'un cobaye neuf, peut être infectant déjà 8 heures après l'inoculation.

Nous rapportons en bref, dans le tableau ci-joint, quelques expériences. Nous désignons dans ce tableau, comme cobaye « donneur », l'animal primitivement inoculé et comme cobaye « récepteur », l'animal neuf qui reçoit le sang du « donneur ». Le sang des cobayes « donneurs » (numéros impairs) est transmis à un ou deux cobayes « récepteurs » (numéros pairs correspondant aux numéros impairs des donneurs). Pour chaque animal « donneur » ou « récepteur » nous avons noté la durée de l'incubation clinique évaluée par l'examen microscopique.

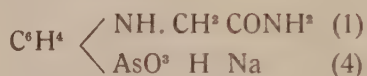
COBAYES DONNEURS			COBAYES RÉCÉPTEURS			
Date de l'infection	N ^{os} des Cobayes donneurs	Incubation clinique en jours	Age du sang infectant en heures	Volume de sang injecté en cc.	Incubation clinique en jours	N ^{os} des cobayes récepteurs
<i>9 mai 1934</i>						
Virus souris	1	6	77	2	6	2
	3	6	77	3	6	4
	5	6	53	3	7	6
	7	6	53	1.5	7	8
	9	12	53	2.5	8	10
	11	8	24	3	9	12
	13	8	24	3	7	14
<i>15 mai 1934</i>						
	15	7	16	3	7	16
	17	5	16	2.5	7	18
	19	5	8	3	8	20
	21	5	8	3	7	22
<i>28 mai 1934</i>						
Virus cobaye	23	2	5	2.5	8	24
	23	»	5	1	7	26
	25	3	5	2	4	28
	25	»	5	1	5	30
	27	3	3. ½	2.5	5	32

Le tableau montre que le sang des cobayes est infectant très longtemps avant que la présence des parasites soit décelable au microscope. Il est également infectant dans les transferts rapides [c'est-à-dire après 3 heures (un cas), 5 h., 8 heures] avant toute manifestation thermique. Ajoutons que l'infection par ce sang est également réalisée en le passant de cobaye à souris (0,2 cc. dans le péritoine d'une souris). Le tableau que nous publions comporte seulement des expériences par voie péritonéale, mais des expériences par voie sous-cutanée ont été faites et nous avons vu le sang d'un cobaye inoculé sous la peau avec du virus de cobaye 6 heures avant son passage sur souris, être infectant pour cet animal. A fortiori, les résultats étaient positifs après 29 heures. Avec L. LAUNOY, nous croyons donc qu'il faut opposer la notion d'incubation bactériologique à celle d'incubation clinique. La signification du terme « *incubation* » devra sans doute être révisée ou tout au moins précisée.

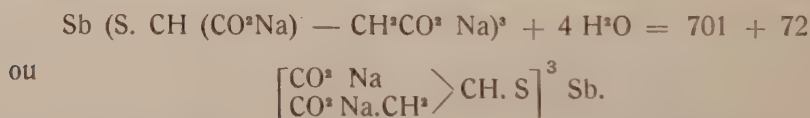
CHAPITRE III.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE.

Nous avons recherché l'action thérapeutique d'un composé non minéral, l'urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-amino-benzoyl-aminonaphtalène trisulfonate de sodium 4-6-8, connu sous le nom de *Moranyl* en France et de *Germanine* en Allemagne (12), celle d'un composé arsenical, la Tryparsamide ou N-phényl-glycinamide-arsinate de sodium :



et celle d'un composé antimonié nouveau, l'antimoine-III-thiomalate de sodium, déjà étudié par le Professeur SÉZARY dans le traitement de la lymphogranulomatose (13). La formule de ce corps est la suivante :



A cette formule correspond environ 15,8 % d'antimoine, ou pour le corps anhydre : 17,3 %.

D'autre part, nous avons étudié l'activité de ces trois corps en synergie :

Moranyl + Tryparsamide

Moranyl + Antimoine-thiomalate de sodium.

Tryparsamide + Antimoine-thiomalate de sodium.

(12) Pour la bibliogr. voir Thèse PRIEUR M., Paris 1931.

(13) Bull. Sté Française Derm. et Syphil., 1934, n° 5, p. 771.

§ 1. — TRAITEMENT PAR UN SEUL MÉDICAMENT

A. — Toxicité des corps utilisés.

Notre premier soin a été de déterminer la toxicité de nos trois corps pour les cobayes ; ce sont là des éléments que nous n'avons pas trouvés dans la littérature.

1^o — TOXICITÉ DU MORANYL (par voie péritonéale).

La solution est faite dans l'eau salée. La dose employée est dissoute dans 1 cc.

Dose pour 100 gr.	Nombre d'animaux	Nombre de morts	Durée de l'into- xication en jours.
0 g.05	2	2	3 et 4
0 g.04	4	4	5 et 6
0 g.03	4	3	3 à 5
0 g.02	3	0	—

Le poids des animaux dont nous nous sommes servis était au départ, pour le minimum 350 g. et pour le maximum 565 g. D'une façon générale, l'injection de Moranyl par voie péritonéale est suivie chez le cobaye d'une légère baisse de température 0°2 à 0°5. Les animaux meurent en hypothermie.

Leur poids diminue de 25 à 75 grammes.

2^o — TOXICITÉ DE LA TRYPARSAMIDE (par voie péritonéale).

Dose pour 100 gr. en centigr.	Nombre d'animaux	Nombre de morts	Durée de l'intoxi- cation en jours.
10	1	0	—
9	2	1	4
8	1	0	—
7	2	1	4
6	2	1	3
5	2	0	—

La résistance est donc très variable.

Chez les animaux qui survivent, la température ne varie pas, leur poids augmente. Les cobayes dont nous nous sommes servis

étaient des animaux jeunes, dont le poids minimum était de 240 g. et le poids maximum 365 g.

3° — TOXICITÉ DE L'ANTIMOINE - III - THIOMALATE DE SODIUM (voie péritonéale).

Dose pour 100 g. en Sb. en dixièmes de mg.	Nombre d'animaux	Nombre de morts	Durée d'intoxi- cation en jours.
20	2	2	1 — 4
15	2	2	4 — 5
10	3	1	7
9	3	0	—
8	3	0	—

Les animaux qui ont survécu ont été observés pendant 23 jours ; presque tous avaient légèrement diminué de poids. Le poids de ces animaux étant compris entre 280 et 325 g., les pertes de poids étaient comprises entre 5 et 40 grammes.

L'injection d'antimoine-thiomalate est suivie d'une petite élévation de température, allant de 0°1 à 0°6.

En conclusion, nous avons adopté comme doses maxima de traitement, les doses nous ayant donné au moins une survie ; d'une façon générale, nous nous sommes tenu dans les limites inférieures à la dose maxima de survie.

B. — Technique du traitement et son action.

Le traitement ne débute que lorsque l'injection est apparente. La voie de traitement est la voie péritonéale. La dose médicamenteuse à injecter pour 100 gr. de poids est dissoute dans 1 cc. d'eau salée.

1° ACTION DU MORANYL.

Dose : 0 g. 02 par 100 gr.

Nombre de cobayes expérimentés : 3.

Non blanchi : 1

Température : elle baisse le lendemain du traitement (40°4 à 39°5). Le cobaye meurt en hypothermie (35°8) le huitième jour après le traitement.

Poids. — A peu varié. Le jour de l'infection : 405 g.;
jour du traitement : 410 g.; jour de la mort : 400 g.

Blanchi, puis rechuté : 1.

Température : Elle s'élève le lendemain du traitement alors qu'il est blanchi (39°5 à 39°7). Ce cobaye fait une infection récurrente. Lors des deux rechutes, la température était de 40° et 39°9. Dans l'intervalle, elle s'était maintenue élevée (40°3 et 39°9). Le lendemain de la seconde rechute, la température tombe à 38°8, s'y maintient deux jours, puis remonte, et la veille de sa mort, l'animal a 39°8.

Poids : Varie peu : jour de l'infection : 405 g ; jour du traitement : 395 g. ; jour de la mort : 440 g.

Durée du blanchiment : 12 jours.

Durée de la maladie de rechute : 12 jours.

Stérilisé : 1.

Température : s'élève de 0°1 le lendemain du traitement alors qu'il est blanchi ; puis elle baisse et oscille de 38°3 à 39°6.

Poids : à l'infection : 435 g ; au traitement : 410 g ; à la guérison : 590 g.

Vérification de la stérilisation : 36 jours après ce traitement, le sang de ce cobaye est passé à deux souris par voie sous-cutanée ; celles-ci ne sont pas infectées, donc le cobaye est considéré comme guéri.

2° — ACTION DE LA TRYPARSAMIDE.

Dose : 0 g. 06 par 100 gr.

Nombre de cobayes expérimentés : 3.

Cobayes non blanchis : 3.

Température : Pour 2 de ces cobayes, elle baisse le lendemain du traitement (40° à 38°6, 39°3 à 38°4). Pour l'autre animal, elle s'élève de 0°1 (39°6 à 39°7) et deux jours après, elle est à 40°3, puis elle baisse. Ces trois animaux meurent en hypothermie : 38°1, 37° et 36°6.

<i>Poids.</i> — à l'infection	au traitement	à la mort
455 g.	425 g.	387 g.
305	315	290
335	290	275

Donc, ces animaux maigrissent de 15 à 168 gr.

Durée de la maladie (comptée à partir du jour du traitement). — 2 cobayes succombent en 3 jours, un en 7 jours.

3° — ACTION DE L'ANTIMOINE - III - THIOMALATE DE SODIUM.

Dose : 0 g. 0005 Sb pour 100 gr.

Cobayes expérimentés : 5.

Blanchis : 5.

Température : Le blanchiment s'accompagne d'une baisse thermique : 39°6 à 39°1, 40°4 à 39°2, 39°7 à 38°9, 39°9 à 38°9, 40°1 à 39°8. La rechute est corrélative d'une poussée thermique : 38°9 à 39°9 ; 39°6 à 40°1 ; 38°9 à 41° ; 39°2 à 39°8. Une seule fois l'hyperthermie a précédé la rechute (39°8 la veille de l'infection apparente et 39°2 le jour même). Trois de ces animaux meurent en hypothermie (2 fois 38°2, 1 fois 36°5) ; les deux autres avaient 39°5 et 38°9 la veille de leur mort.

<i>Poids</i> : à l'infection	au traitement	à la mort
315 g.	325 g.	300 g.
320	325	410
335	335	400
400	430	490
330	300	370

Un de ces animaux maigrit de 15 grammes, les quatre autres grossissent de 40 à 90 grammes.

Durée du blanchiment : 3 à 7 jours.

Durée de la maladie de rechute : Deux animaux succombent en 4 jours, 3 en 5, 8 et 17 jours, soit une durée moyenne de 7,6 jours.

C. — Conclusions.

Nous pouvons résumer l'action des trois médicaments étudiés ci-dessus dans le tableau suivant :

Date des expériences	Produits	Doses en gr. p.100gr. de cobaye	Nombre de Cobayes	A C T I O N			
				non blanchis	blanchis	stérilisés	Morts par toxicité
21 Février 1934	Moranyl	0.02	3	1	1	1	0
—	Tryparsamide	0.06	3	3	0	0	0
19 Mars 1934	Sb-III-Thiomalate de Na en (en Sb)	0.0005	5	0	5	0	0

De ce chapitre il résulte que les trois corps employés à doses fortes mais habituellement non toxiques, ne peuvent pas être considérés comme adéquats au traitement de l'infection par T. Congolense du cobaye.

En effet, si le Moranyl donne une stérilisation sur trois (fait exceptionnel) et si l'antimoine-III-thiomalate de sodium blanchit les 5 cobayes de 3 à 7 jours, par contre, l'action de la Tryparsamide est tout à fait négative.

§ 2. — TRAITEMENT SYNERGIQUE.

A. — Toxicité des couples synergiques utilisés.

Tout d'abord, nous avons étudié la toxicité des synergies dont nous désirons rechercher l'action curative. Le tableau suivant nous donne les résultats de cette étude.

Dose pour 100 gr., dans 1 cc. d'eau salée de :

Moranyl en cg.	Tryparsamide en cg.	Sb en 1/10 mg.	Nombre d'animaux	Nombre de morts	Durée intoxication en jours
1	4	—	2	0	—
1	5	—	2	0	—
2	6	—	2	1	4
2	—	3.25	1	0	—
2	—	5	2	1	mort suspecte seulement 15' après l'injection
—	6	2.50	1	1	6
—	6	5	1	0	—
—	6	10	1	1	10

Le poids des animaux que nous avons employés a varié de 280 à 480 grammes.

L'injection de ces médicaments associés, aux doses indiquées dans ce tableau, n'est généralement pas suivie de grandes variations de température, tantôt elle s'élève, tantôt elle baisse, mais seulement de quelques dixièmes de degré. Les animaux qui succombent meurent en hypothermie.

B. — Action thérapeutique des couples synergiques.

1° — ACTION DE L'ASSOCIATION : MORANYL + TRYPARSAMIDE.

a) Doses : 0 g. 01 Moranyl + 0 g. 04 Tryparsamide pour 100 g. cobaye.
Cobayes expérimentés : 6.

Non blanchi : 1.

Température : Elle baisse de 40°2 à 38°9, puis elle remonte à 40°4, enfin l'animal meurt en hypothermie (36°5).

Poids : Le jour de l'infection : 297 g. ; le jour du traitement : 302 g. ; à la mort : 205 g., donc, le cobaye a maigri.

Durée de la maladie : 6 jours après le traitement.

Blanchis, puis rechutés : 5.

Température : Elle baisse dans 4 cas : 40°4 à 39°4, 40°1 à 39°3, 40°1 à 39°2, 39°7 à 39°1. Dans un seul cas, la température s'élève, mais faiblement (39° à 39°2). La rechute s'est toujours manifestée avec une élévation thermique : 38°7 à 40°2, 39°4 à 39°5, 39° à 39°6, 39°2 à 40°1, 39°2 à 40°6. Pour les cas où la température était 39°5 et 39°6 le jour de la rechute, elle était 40° le lendemain. Un seul de ces animaux est mort en hyperthermie (39°8). Deux autres cobayes sont morts avec une température normale (38°9 et 38°8). Les deux autres sont morts en hypothermie (34°).

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la mort
	260 g.	287 g.	345 g.
	280	275	315
	317	325	323
	280	300	290
	307	315	310

Dans deux cas, il y a stabilité de poids, dans les trois autres cas, il y a une augmentation de 35 à 110 grammes.

Durée du blanchiment : 8 jours.

Durée de la maladie de rechute : 2 meurent en 6 jours, 3 en 8, 9 et 13 jours, soit une durée moyenne de 8,4 jours.

b) Doses: 0g.01 Moranyl + 0g.05 Tryparsamide pour 100 g. de cobaye.

Nombre de cobayes expérimentés : 6.

Mort par toxicité : 1 (succombe le lendemain du traitement).

Non blanchis : 2.

Température : Pour l'un d'eux, la température baisse de 0°1 (39°5 à 39°4) ; il meurt en hypothermie (31°2). Pour l'autre, la température s'élève de 40°4 à 40°7, puis elle baisse lentement jusqu'à la veille de la mort (39°4), enfin, chute brutale à 34°8 et l'animal succombe.

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la mort
	230 g.	343 g.	310 g.
	295	320	350

l'un grossit, l'autre maigrit, donc, pas d'action bien définie sur le poids de l'animal.

Durée de la maladie : 3 et 8 jours après le traitement.

Blanchis, puis rechutés : 3.

Température : Le jour du blanchiment, les températures sont 39°9, 39°1, 39°1, alors que la veille, c'est-à-dire le jour du traitement, elles étaient respectivement: 40°, 40°3 et 39°7. Le jour de la rechute, les trois cobayes ont 40°1, puis la température baisse et la veille de leur mort, ils ont 36°7 et 38°7.

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la mort
	287 g.	290 g.	260 g.
	300	305	340
	257	320	330

Donc, un cobaye maigrit, deux grossissent.

Durée du blanchiment : 8 à 10 jours.

Durée de la maladie de rechute : 5, 9 et 13 jours, soit une moyenne de 9 jours.

c) Doses : 0 g. 02 de Moranyl + 0 g. 06 Tryparsamide pour 100 g.

Cobayes expérimentés : 8.

Morts par toxicité : 2.

Température : Pour l'un d'eux, la température subit une chute jusqu'à 37°6 le deuxième jour après le traitement, puis elle remonte à 39°8, et la veille de la mort elle est de 39°6. L'autre cobaye, après avoir eu une petite poussée thermique le lendemain du traitement (39°5 à 39°8), présente comme l'autre cobaye de l'hypothermie (36°3), puis de l'hyperthermie. La température est 40°1 la veille de la mort.

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la mort
	410 g.	435 g.	405 g.
	300	350	300

Donc, pas de variation notable du poids.

Durée de l'intoxication : 6 jours.

Ces cobayes sont morts alors qu'ils étaient blanchis, c'est pourquoi nous les considérons comme morts de toxicité.

Blanchis, puis rechutés : 4.

Température : le blanchiment se manifeste par une baisse thermique (40°1 à 39°1 chez deux cobayes, 39°7 à 39°1 et 39°4 à 38°5 ; chez un des cobayes, infection récurrente). Lors de la première et de la seconde rechute, la température est 40°1.

La veille de leur mort, ces animaux ont 39°, 36°3, 38°8 et 38°1. Chez trois d'entre eux, il y a tendance manifeste à l'hypothermie.

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la mort
	260 g.	257 g.	325 g.
	310	330	325
	260	297	295

Durée du blanchiment : 10 à 20 jours.

Durée de la maladie de rechute : 8 jours pour deux animaux, 9 et 11 jours pour les deux autres, soit, en moyenne, une durée de 9 jours.

Stérilisés : 2.

Température : pour l'un d'eux, malgré le blanchiment, nous notons une élévation de température (39°6 à 40°4). Pour l'autre, elle baisse (39°4 à 38°9). Puis, pour tous les deux, elle tend à prendre une allure normale.

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la guérison
	338 g.	335 g.	370 g.
	475	410	575

Donc, le traitement assure le développement normal de ces animaux.

Vérification de la stérilisation : 30 jours après le traitement, le sang de chacun de ces deux cobayes a été passé à deux souris, par voie sous-cutanée ; celles-ci, après trente jours, n'étaient pas infectées, donc, les cobayes étaient guéris.

2° — ACTION DE L'ASSOCIATION : MORANYL + ANTIMOINE-III-THIOMALATE DE Na.

a) Doses : 0 g. 01 Moranyl + 0 g. 0002 Sb pour 100 gr.

Cobayes employés : 4.

Blanchis, puis rechutés : 4.

Température : Elle baisse, alors que les trypanosomes disparaissent du sang périphérique (39°7 à 39°5, 40° à 39°1, 40°6 à 39°6, 39°8 à 38°9). La rechute s'accompagne généralement d'une poussée thermique qui peut s'accroître le lendemain ou le surlendemain.

Veille de la rechute	Jour de la rechute	Lendemain de la rechute
38°9	39°5	40°5
39°	40°	40°5
38°8	38°6	39°8
39°1	39°3	40°1

Deux de ces cobayes, le jour de leur mort, ont 39°3 et 39°9; les deux autres avaient à la veille de leur mort : 38°1 et 37°1.

<i>Poids :</i>	<i>à l'infection</i>	<i>au traitement</i>	<i>à la mort</i>
	360 g.	390 g.	365 g.
	325	320	385
	400	475	445
	365	381	395

donc, un animal maigrit de 15 gr., les autres grossissent de 5 à 30 g.

Durée du blanchiment : 3 à 8 jours.

Durée des maladies de rechute : 6, 7, 9 et 12 jours, soit, en moyenne, 8,5 jours.

b) Doses : 0 g. 02 Moranyl + 0 g. 00015 Sb pour 100 gr.

Cobayes expérimentés : 5.

Non blanchi : 1.

Température : Elle s'élève le lendemain du traitement (39°8 à 40°2), puis devient normale et le jour de la mort, elle tombe à 34°6.

Poids : 325 gr. le jour de l'infection et le jour du traitement, 310 gr. le jour de la mort.

Durée de la maladie : 5 jours après le traitement.

Blanchi, puis rechuté : 1.

Température : Elle est de 40°2 le lendemain du traitement, mais l'animal n'est pas blanchi. Les trypanosomes ne disparaissent que le deuxième jour; la température est alors 39°5. Le troisième jour, elle remonte à 40°5 et les parasites réapparaissent. La température baisse ensuite; elle est de 38°2 à la mort.

Poids : à l'infection : 390 g.; au traitement : 385 g.; à la mort : 375 g., donc, il a légèrement maigri.

Durée du blanchiment : 1 jour.

Durée de la maladie de rechute : 4 jours.

Stérilisés : 3.

Température : La disparition des trypanosomes du sang périphérique s'accompagne d'une baisse thermique (39°5 à 38°9, 39°7 à 39°5, 39°6 à 38°6). La température redevient ensuite normale. Cependant, pour l'un de ces cobayes, nous avons noté une température de 40°5, mais sans qu'il y ait eu rechute.

<i>Poids</i> : à l'infection	au traitement	à la guérison
335 g.	345 g.	560 g.
310	320	475
410	415	585

Vérification de la guérison : Après trente jours d'observation, le sang du cœur de chacun des cobayes a été passé à deux souris, celles-ci ne sont pas infectées trente jours après le passage, donc les cobayes étaient bien guéris.

c) Doses : 0 g. 02 Moranyl + 0 g. 000325 Sb pour 100 gr.

Cobayes expérimentés : 5.

Blanchi, puis rechuté : 1.

Température : Le blanchiment se fait le deuxième jour avec une baisse thermique de 0°5 (39°4 à 38°9).

La rechute qui a lieu 5 jours après est corrélative d'une température de 40°, c'est-à-dire qu'il y a eu une élévation de 0°9 avec la température de la veille. L'animal meurt 11 jours après le traitement, en légère hypothermie (38°3).

Poids : à l'infection 605 g., au traitement 665 g., à la mort : 635 g., mais il a pesé au maximum 685 g. 3 jours avant la mort.

Durée du blanchiment : 5 jours.

Durée de la maladie de rechute : 5 jours.

Stérilisés : 4.

Température : Le blanchiment s'accompagne d'une baisse de température dans 3 cas (39°4 à 38°5, 39°4 à 39°2, 39°4 à

38°6), d'une élévation dans un cas (39°5 à 39°9). Les jours suivants, la température tend vers la normale, normalité acquise au plus tard 4 jours après le blanchiment.

<i>Poids</i> : à l'infection	au traitement	à la guérison
505 g.	540 g.	500 g.
420	530	365
420	455	440
555	630	585

Ainsi, de l'infection à la guérison, deux de ces animaux maigrissent de 5 et 55 gr., les deux autres grossissent de 20 à 30 gr., mais si l'on considère la variation du poids, du traitement à la guérison, c'est-à-dire trente jours après celui-ci, on constate que les autres animaux maigrissent de 15 à 165 g.

Vérification de la guérison : Après trente jours d'observation, le sang de chacun de ces animaux est passé à 2 souris, il ne s'est pas montré infectant, donc, les cobayes étaient bien guéris.

d) Doses : 0 g. 02 Moranyl + 0 g. 0005 Sb pour 100 gr.

Cobayes expérimentés : 3.

Stérilisés : 3.

Température : Le blanchiment coïncide avec une baisse thermique (40°1 à 38°7, 40°8 à 39°, 39°7 à 38°7), puis la température reste normale.

<i>Poids</i> : à l'infection	au traitement	à la guérison
425 g.	405 g.	555 g.
285	270	430
370	370	510

Ils ont donc grossi de 130 à 145 gr.

Vérification de la guérison : Après trente jours d'observation, le sang du cœur de ces animaux est passé chacun à deux souris, celles-ci n'ont jamais été infectées, donc, les cobayes étaient guéris.

3° — ACTION DE L'ASSOCIATION : TRYPARSAMIDE + ANTIMOINE-III-
THIOMALATE DE Na.

a) Doses : 0 g. 06 Tryparsamide + 0 g. 00025 Sb pour 100 gr.

Cobayes expérimentés : 3.

Non blanchi : 1.

Température : elle baisse le lendemain du traitement (39°9 à 39°), bien qu'il ne soit pas blanchi. L'animal meurt en hypothermie.

Poids : à l'infection 405 g., au traitement 410 g., à la mort 270 g., donc, grosse perte de poids après le traitement.

Durée de la maladie : 7 jours après le traitement.

Blanchis, puis rechutés : 2.

Température : Le blanchiment est corrélatif d'une baisse thermique (39°7 à 39°2, 39°7 à 39°). Les rechutes s'accompagnent d'une élévation de la température : 39°2 à 40°4 et 39° à 39°5. Ils meurent en hypothermie (36°3).

<i>Poids</i> :	à l'infection	au traitement	à la mort
	305 g.	330 g.	275 g.
	350	350	255

Donc, ils maigrissent.

Durée du blanchiment : 6 à 7 jours.

Durée de la maladie de rechute : 2 et 7 jours, soit, en moyenne, 4,5 jours.

b) Doses : 0,06 Tryparsamide + 0 g. 0005 Sb pour 100 gr.

Cobayes expérimentés : 5.

Morts par toxicité : 2.

Un cobaye est mort le lendemain du traitement, l'autre 4 jours après. La température de celui-ci, qui était 39°8 le jour du traitement, était 37°9 le lendemain, jour du blanchiment. Les deux jours suivants, la température était 38°2 et 38°5.

<i>Poids :</i>	à l'infection	au traitement	à la mort
	400 g.	340 g.	340 g.
	415	390	350

Les animaux ont donc maigri.

Blanchis, puis rechutés : 3.

Température : Le blanchiment coïncide avec une baisse thermique (38°7 à 38°2, 39°2 à 38°6, 39°5 à 38°6). Pour les deux premiers cobayes, la rechute a été accompagnée d'une poussée de température (39°4 à 40°1, 39°1 à 39°9) pour le troisième cobaye, la rechute a précédé d'un jour la poussée thermique (40°).

<i>Poids :</i>	à l'infection	au traitement	à la mort
	410 g.	360 g.	315 g.
	400	375	390
	340	340	310

Durée du blanchiment : 8 et 9 jours.

Durée de la maladie de rechute : 3 et 6 jours, soit, en moyenne, 4,3 jours.

c) Doses : 0,06 Tryparsamide + 0 g. 001 Sb pour 100 gr. cobaye.

Cobayes expérimentés : 5.

Mort part toxicité : 1.

Il meurt le lendemain du traitement, sans trypanosomes dans le sang périphérique.

Sa température était 34°, alors que la veille, jour du traitement, elle était 38°6.

L'animal pesait 335 g. le jour de l'infection, 295 g. le jour du traitement et 270 g. le jour de la mort.

Blanchis, puis rechutés : 4.

Température : Le blanchiment coïncide, dans un cas, avec une légère élévation de température (38°9 à 39°), et dans trois cas, il est corrélatif d'une baisse de la température (38°6 à 38°,

38°7 à 38°6, 38°8 à 36°8). Ce dernier cobaye, dont la température est tombée de 2°, rechute le lendemain avec une température de 37°6. Celle-ci redevient normale pendant deux jours (38°8 et 38°7), puis l'animal meurt.

Pour les trois autres cobayes, la rechute n'est accompagnée d'une élévation thermique que dans 1 cas (38°9 à 39°8), les deux autres cobayes rechutent avec des températures normales : 39°1 et 39°3.

Poids : à l'infection	au traitement	à la mort
315 g.	270 g.	215 g.
387	355	300
315	380	385
300	350	245

Donc, un seul de ces cobayes a grossi, les trois autres ont perdu de 55 à 100 gr.

Durée du blanchiment : une fois 1 jour, deux fois 10 jours, une fois 13 jours.

Durée de la maladie de rechute : 5, 7, 9 et 11 jours, soit une durée moyenne de 8 jours.

Résumons les expériences précédentes sur le traitement synergique dans le tableau suivant :

— PRODUITS ASSOCIÉS —				— ACTION —				
Dates des expériences	Moranyl dose en cg. p. 100 g. cobaye	Tryparsamide dose en cg. p. 100 g. cobaye	Sb dose en 1/10 mg. p. 100 g.	Nbre de co-bayes	Non blanchis	Blanchis	Stérilisés	Morts de toxicité
6 Février 34	1	4	—	6	1	5	0	0
—	1	5	—	6	2	3	0	1
6 et 21 Fév.	2	6	—	8	—	4	2	2
7 Mars	1	—	2	4	—	4	0	0
8 Mars	2	—	1.5	5	1	1	3	0
8 Mars	2	—	3.25	5	—	1	4	0
12 Mars	2	—	5	3	—	—	3	0
3 Avril	—	6	2.5	3	1	2	0	0
5 Mai	—	6	5	5	—	3	0	2
29 Mai	—	6	10	5	—	4	0	1

C. — Conclusions.

1°. — Des expériences ci-dessus et du tableau qui les résume, nous pouvons conclure que seule la synergie Moranyl + Antimoine-III-thiomalate de sodium s'est montrée nettement favorable. Elle permet aux doses de 0,02 de Moranyl + 0 mg. 5 de Sb pour 100 g. de cobaye, la stérilisation dans trois cas sur trois. Quand on passe de 0 mg. 325 Sb à 0 mg. 150 d'Sb, le coefficient de stérilisation tombe de 0.8 à 0.6. Avec 0 g. 02 de Moranyl + 0 mg. 150 de Sb, certains animaux peuvent même échapper au blanchiment.

Dans cette synergie, si nous estimons comme dose stérilisante, seule celle dont les associations dans les expériences ci-dessus ne nous ont pas donné de rechute (0 g. 02 Moranyl + 0 mg. 5 Sb), nous voyons que cette synergie réclame la mise en œuvre d'une dose non toxique de Moranyl et 5/10 de la dose minima toxique d'antimoine. Cette synergie, qui représente l'association de doses d'activité synergique maxima, est donc atoxique.

2° — La synergie Moranyl + Tryparsamide n'est pas tout à fait inefficace, mais elle ne se montre efficace qu'aux doses pré-toxiques, soit 0 g. 02 de Moranyl et 0 g. 06 de Tryparsamide pour 100 g. de cobaye. Nous insistons sur le fait que pour le cobaye et la souris, l'association Moranyl-Tryparsamide se montre particulièrement toxique. Il semble qu'à côté de la synergie d'activité qui se manifeste dans certains cas (voir nos expériences), il se produit une addition de toxicité, ce qui est normal.

3° — Enfin, la synergie Antimoine-III-thiomalate de Na + Tryparsamide, c'est-à-dire Sb + As, ne s'est pas montrée active dans nos expériences.

4° — Dans ce genre d'expériences et pour ce virus, nous estimons que le Moranyl est l'élément le plus important du couple thérapeutique, l'antimoine étant toutefois nécessaire à un certain taux.

CHAPITRE IV.

MALADIE DE RÉINFECTION.

Dans ce chapitre, nous relaterons les expériences de réinfection que nous avons effectuées sur les cobayes qui avaient été stérilisés par l'un des traitements dont il a été question ci-dessus.

Nous avons recherché si la guérison obtenue par cette thérapeutique chimique était capable de préserver les animaux contre une nouvelle atteinte de la maladie.

Nous parlerons donc des cobayes qui ont été stérilisés : 1° par le Moranyl seul ; 2° par la synergie Moranyl + Tryparsamide ; 3° par la synergie Moranyl + Antimoine.

1° — Cobaye stérilisé par le Moranyl (0 g. 02 pour 100 g.)

Sur trois cobayes traités, un seul fut guéri. La preuve de cette guérison nous a été donnée par la non-infection de souris sur lesquelles est passé le sang du cobaye traité.

Quarante et un jours après le traitement, le cobaye est infecté par voie intrapéritonéale avec 1 cc. de sang dilué à 3-4 trypanosomes par champ. Le jour de cette infection, la température était : 38°8. Le lendemain, la température est 38°9, et le surlendemain 38°7. Elle oscille ultérieurement entre 39° et 38°7 jusqu'au dix-neuvième jour, que marque l'apparition d'une poussée thermique à 40°. Malgré cette élévation de température de 1°, nous n'avons pu déceler de trypanosomes dans le sang. Au lendemain de ce clocher thermique, la température tombe à 39°6, puis redevient normale, oscillant entre 39° et 38°3. Nous n'avons toujours pas pu déceler de parasites dans le sang. Pour vérifier cette non-infection, le vingt-neuvième

jour, le sang de cet animal est passé à un cobaye neuf ; celui-ci n'est pas infecté, donc, nous pouvons dire que le cobaye guéri par 0 g. 02 de 309 a résisté à la première réinfection. Il est toutefois possible qu'il ait fait une infection fruste dont il s'est spontanément guéri.

Au trente-et-unième jour suivant la première infection, et après guérison, nous infectons une seconde fois le cobaye. Cette fois, *l'infection devient apparente au 8^e jour*. L'animal meurt le treizième jour. Les variations de la température au cours de l'évolution de cette seconde réinfection sont les suivantes : 38°3 le jour de l'injection, 39°1 le lendemain, puis, sa température oscille entre 38°7 et 39°. Le jour de l'apparition des trypanosomes, il fait 39°5, puis la température baisse progressivement, tout en oscillant, pour être à 31°2 la veille de la mort. En somme, maladie à évolution normale.

Variation du poids : De la première à la seconde réinfection, l'animal a grossi de 585 g. à 695 g.; après celle-ci il a maigri et le jour de la mort, il pesait 530 g.

2° — Cobayes stérilisés par 0 g. 02 Moranyl + 0 g. 06 Tryparsamide.

Ce traitement a donné deux stérilisations sur huit.

L'un de ces cobayes meurt au cours d'une ponction cardiaque et ne peut être réinfecté. L'autre, dont la guérison a été vérifiée par la non-infection de souris passées avec son sang, a été réinfecté 41 jours après le traitement avec 1 cc. de sang dilué à 3-4 trypanosomes par champ.

Le lendemain de cette infection, la température est 39°3, puis elle oscille entre 38°5 et 39°7. Le *dixième jour*, les parasites sont visibles, la température est 39°8, elle se maintient élevée jusqu'au douzième jour (40°3), puis elle redevient normale pendant 3 jours, durant lesquels les trypanosomes sont invisibles. Les seizième et dix-septième jours, la température est de nouveau élevée : 40° et 40°1. Les dix-neuvième et vingtième jours, elle tombe à 38°7 et 38°8. Nouvelle récurrence. Le vingt-et-unième jour, les parasites réapparaissent définitivement, mais ils sont très rares. La tempé-

rature est 38°6, elle s'élève le lendemain (39°9), elle baisse enfin progressivement et l'animal meurt en hypothermie (37°5 le vingt-huitième jour).

Donc, maladie à incubation clinique un peu lente et à évolution également lente.

Variation du poids. — Le jour de l'infection, le cobaye pesait 575 g., il a grossi les jours suivants. Il atteint son maximum le vingt-deuxième jour (635 gr.), puis il maigrit journellement et une fois mort, il pèse 585 grammes.

3° — Cobayes stérilisés par Moranyl + Sb - III - Thiomalate de Na.

a) Avec 0 g. 02 Moranyl + 0 mg. 150 Sb pour 100 gr.

3 stérilisations sur 4, vérifiées par passage sur souris. Le trentième jour après le traitement, ces trois cobayes sont infectés avec 1 cc. de sang à 10 trypanosomes par champ.

Le lendemain, la température subit une élévation notable sans que l'infection soit apparente (38°9 à 40°4, 38°9 à 40°7, 39°2 à 40°). Le surlendemain, la température baisse pour les premier et troisième cobayes, respectivement à 39°2 et 38°9. Pour celui-ci, la température ne devient normale que le troisième jour. *Le sixième jour, les trypanosomes sont visibles*, la température est respectivement 39°6, 40°7 et 39°7, donc, hyperthermie dans un seul cas. Le lendemain de l'infection apparente, la température s'élève de 0°3 pour le premier cobaye, elle baisse de 0°4 et 0°2 pour les deuxième et troisième cobayes. Cette baisse thermique continue le troisième jour, la température des trois cobayes est 39°2, 40° et 39°3 ; enfin, au quatrième jour, la température du second cobaye devient normale à son tour. *Le premier cobaye succombe 12 jours après l'infection*, la température est restée normale jusqu'au dernier jour. Pour le *second cobaye*, la température oscille après le cinquième jour entre 39°9 et 38°9 (veille de la mort). *Il meurt 20 jours après l'infection*. Enfin, le *troisième cobaye* présente une température normale à partir du cinquième jour, mais on observe deux plafonds, l'un à 40° le treizième jour, et un autre à 39°8 le seizième jour. La veille de ces poussées, la tem-

pérature était respectivement 38°9 et 38°8 ; le lendemain, elle était 38°7 et 39°1. Ce cobaye *meurt 27 jours* après l'infection, sans que nous ayons pu prendre sa température le jour de la mort.

En même temps que ces trois cobayes, nous avons infecté un cobaye neuf. Le lendemain de l'infection, il fait aussi une poussée thermique, mais toute relative (39°2 à 39°7), puis sa température redevient normale. Son infection devient apparente le quatrième jour, alors que sa température est 40°4. Celle-ci baisse le lendemain à 39°6, ensuite elle est successivement : 39°6, 40°, 39°8, 39°8, 39°1 et 38°5 la veille de la mort.

En résumé, le témoin s'infecte en quatre jours, les trois autres animaux en six jours ; le témoin meurt en 13 jours, un seul cobaye stérilisé et réinfecté meurt dans le même temps, les deux autres en 20 et 27 jours.

Au cours de cette maladie de réinfection, ils ont maigri de 15 à 90 grammes.

Pas de modification sensible sur l'évolution normale, sauf une durée un peu longue de la maladie.

b) Avec 0 g. 02 Moranyl + 0 mg. 325 Sb-III-thiomalate Na pour 100 g.

Quatre stérilisations sur cinq.

L'un de ces quatre cobayes succombe au cours d'une ponction cardiaque. Les trois autres, dont la stérilisation a été vérifiée par passage sur souris, sont infectés en même temps qu'un témoin avec 1 cc. de sang dilué à 2-3 trypanosomes par champ. *Le témoin meurt en 6 jours sans présenter de trypanosomes dans le sang, et sans avoir fait de la température, il a cependant maigri de 45 g.* Nous ne le comptons pas, son sang n'ayant pas étéensemencé et la possibilité d'une infection intercurrente n'étant pas écartée.

Parmi les trois cobayes stérilisés et réinfectés, *un seul animal* prend l'infection. L'incubation clinique a duré 11 jours. Du jour de l'infection à l'avant-veille de l'infection apparente, la température est normale, oscillant entre 38°6 et 39°3. La veille de l'appa-

rition des parasites, la température est 39°8, le jour même de l'invasion, elle est 39°6, donc, l'hyperthermie a précédé l'infection apparente. Les jours suivants, la température est normale, sauf le deuxième et le septième jour après l'apparition des trypanosomes où elle est à 39°9 ; elle n'atteint jamais 40°. L'animal meurt en hypothermie avec 34°5, 22 jours après l'infection. Il a maigri de 30 gr.

Les deux autres cobayes ne sont pas infectés par cette première injection de trypanosomes. Leur température est restée normale, elle a oscillé de 38°1 à 39°7 pour le premier et de 38°5 à 39°5 pour le second.

Le premier cobaye a grossi de 20 g. et le second de 50 g. Vingt-deux jours après cette première réinfection, le sang du cœur de ces cobayes est passé chacun à deux souris, *celles-ci ne sont pas infectées.* Les cobayes sont réinfectés ce même jour dans les mêmes conditions que la première fois. Seul le premier cobaye prend l'infection au bout de 6 jours. La poussée thermique a eu lieu la veille avec 40°5, le jour de l'infection apparente celle-ci est 40° ; l'animal meurt le lendemain en hyperthermie (40°). Ainsi, ce cobaye a survécu deux jours et sa seconde maladie de réinfection a duré six jours. Pendant ce laps de temps, il a maigri de 30 grammes.

Enfin, le troisième cobaye, semble faire une infection inapparente. En effet, 6 jours après la seconde réinfection, *il a 40°1 de température, mais il est impossible de déceler des parasites dans le sang périphérique.* Les jours suivants, la température baisse progressivement : 39°, 38°2, 38°, 36°5 et l'animal meurt le lendemain, soit 11 jours après la seconde réinfection, et sans que l'on ait pu voir de trypanosomes dans le sang. *L'animal a maigri, au cours de cette seconde maladie de 115 grammes.*

Avant qu'il ne succombe, nous avons pu cependant passer son sang à un cobaye neuf et à 2 souris. Les trois animaux sont infectés, les souris au bout de 8 jours et le cobaye au bout de 10 jours. Ce dernier ne fait cependant pas de température, celle-ci baisse même progressivement de 39°3 le jour de l'infection apparente à 37°2 la veille de la mort, soit en trois jours. Cet animal a maigri de 105 grammes en 14 jours, durée de la maladie. Les souris sont mortes en 11 et 22 jours.

En résumé, des trois cobayes stérilisés par 0 g. 02 de Moranyl + 0 mg. 325 Sb et réinfectés, un seul animal est infecté par la première réinfection ; les autres ne le sont qu'à la seconde injection de virus ; leur maladie est à marche aiguë.

c) Cobayes stérilisés avec 0 g. 02 Moranyl + 0 mg. 5 Sb pour 100 grammes.

Trois stérilisations sur trois, vérifiées par la non-infection de souris.

Au trente-septième jour de leur traitement, ces cobayes sont infectés avec 1 cc. de sang dilué à 3-4 trypanosomes par champ, en même temps qu'un cobaye neuf.

Au lendemain de l'infection, alors que le témoin d'infection n'a pas de température, les cobayes stérilisés, puis réinfectés, accusent 40°2, 40° et 40°. Du deuxième au quatrième jour, la température redevient normale. Au cinquième jour, nous notons de nouvelles poussées thermiques : 40°7 et 40° pour les premier et troisième cobayes ; la température est normale pour le second. Le sixième jour, seul le troisième cobaye fait de la température (39°8), le premier et le second ont 39°1 et 39°, donc, la température du premier animal subit une chute de 1°6, celle du second ne change pas, celle du troisième baisse de 0°2. *Les trypanosomes apparaissent le septième jour pour le premier et le second cobayes* qui font 41°2 et 40°5 ; il y a eu une élévation de 2°1 pour le deuxième. La température du troisième cobaye a monté de 1°3, mais nous n'avons pu déceler de trypanosomes dans le sang. Au huitième jour, la température baisse pour les trois cobayes : 39°5, 39°4, 39° ; le neuvième jour, elle baisse encore pour le deuxième cobaye (38°7), mais elle remonte pour le premier et le troisième (40°3 et 40°5). *[Cette température est corrélative de l'apparition des trypanosomes pour le troisième cobaye.* A partir du dixième jour, la température baisse progressivement pour le premier et le second cobayes qui meurent en hypothermie (36°3 et 37°1). Le troisième cobaye a 40°2 le lendemain de l'apparition des trypanosomes, 38°7 le surlendemain et 40°3 le quatrième

jour ; puis la température baisse progressivement pour être à 33°8 la veille de la mort.

Chez le témoin d'infection, les trypanosomes sont apparus alors que la température était 38°8. Il a fait une poussée thermique relative le lendemain (39°7), puis sa température a oscillé entre 38° et 39°7. La température de 38° a été précédée par 38°6 et suivie par 39°4. Cet animal est mort en hypothermie (34°5) en 21 jours.

Variation du poids. — Le poids de ces animaux n'a pas beaucoup varié au cours de la maladie, ce n'est que vers les trois derniers jours qu'ils ont commencé à maigrir.

En résumé, l'infection est apparente le septième jour pour les deux premiers cobayes, le neuvième jour pour le troisième, alors qu'elle l'est dès le quatrième jour pour le cobaye témoin.

Les trois cobayes stérilisés, puis réinfectés, meurent en 15, 16, 17 jours, tandis que le témoin d'infection meurt en 22 jours.

CONCLUSIONS

Des recherches exposées dans ce chapitre, il résulte que, d'une façon générale, les cobayes stérilisés d'une infection à *Trypanosoma Congolense*, par l'injection de Moranyl, de Moranyl + Tryparsamide ou de Moranyl + Antimoine-III-thiomalate de sodium, ne peuvent pas être considérés comme immunisés contre une nouvelle infection. Toutefois, il faut néanmoins remarquer que dans certains cas, l'infection seconde ne se traduit que par une légère poussée thermique, mais qui n'aboutit pas à l'invasion sanguine et finalement paraît rester négative, puisque le sang de cet animal n'infecte pas un animal neuf. C'est le cas que nous rapportons pour le cobaye stérilisé par le Moranyl seul. Cependant, une seconde réinfection peut alors devenir positive. Tout se passe comme si la première réinfection épuisait les anticorps circulants et formés lors de l'infection primitive.

Nous trouvons dans le paragraphe réservé à la maladie de réinfection pratiquée chez des animaux ayant reçu 0 g. 02 de Moranyl + 0 mg. 325 d'antimoine, deux cobayes sur trois qu'une première tentative de réinfection n'atteint pas ; cet état réfractaire étant vérifié par passage du sang des animaux sur souris. Toutefois, ces animaux sont infectés par une seconde réinfection.

Ces faits nous montrent donc qu'en dehors de l'action curative, le traitement Moranyl seul ou mieux : Moranyl + Antimoine conduit à un état réfractaire dont la durée est vraisemblablement courte d'ailleurs, mais qui n'en existe pas moins chez certains animaux guéris par cette thérapeutique. Nous devons rapprocher ces faits, ainsi d'ailleurs que la lenteur relative de la maladie chez nos animaux réinfectés après guérison, de ceux qui ont été relatés par L. LAUNOY et M. PRIEUR (14) chez les chats guéris par le Moranyl d'une première infection à *Trypanosoma Brucei* et par L. LAUNOY (15) chez les chats guéris par cette même thérapeutique d'une première infection par *Tr. Annamense*.

(14) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXIV, 1931, n° 4, p. 311.

(15) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXVII, 1934, n° 4, p. 323.

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE A TRYPANOSOMA CONGOLENSIS CHEZ LA SOURIS.

CHAPITRE I

TRAITEMENT PAR UN MÉDICAMENT UNIQUE.

§ 1. — TOXICITÉ DES CORPS UTILISÉS.

a) Toxicité du Moranyl (par voie veineuse).

Sur ce composé, nous trouvons les documents nécessaires dans la thèse de M^{lle} PRIEUR (l. c.). Celle-ci donne comme dose léthale, en 6 jours, la dose de 0 g. 015 pour une souris de 20 g.

Dans les expériences que nous avons établies, en janvier 1934, nous avons obtenu les résultats suivants, pour une observation de 19 à 24 jours. Comme dans toutes nos expériences sur la toxicité, les animaux étaient mis à jeûner dans les six heures qui précédaient l'expérience.

Le tableau ci-dessous schématise nos expériences.

Doses injectées en mgr. par souris de 20 gr.	Nombre d'animaux	Survies	Temps d'observation en jours
7	3	2	24
8	6	5	24
9	5	3	24
10	15	4	19
11	10	1	19
12	3	0	24
12,5	1	1	24
15	3	0	24

Nos chiffres sont d'accord avec ceux de M^{lle} PRIEUR en ce qui concerne la dose maxima supportée. Elle est pour nous de 0 gr. 0125, pour M^{lle} M. PRIEUR, elle est de 0 gr. 014, la dose sûrement mortelle étant 0 gr. 015 pour elle comme pour nous. Toutefois, notre pourcentage de survie avec la dose de 0 gr. 01 n'est pas aussi favorable que celui donné par M^{lle} PRIEUR, et nous croyons que la dose de 0 g. 01, du point de vue expérimental pour la souris, est la dose limite. D'ailleurs, dans nos expériences, nous n'avons jamais dépassé la dose de 0 g. 005, qui a été adoptée dans les travaux sur la synergie thérapeutique : Moranyl + arsenic ou Moranyl + antimoine par LAUNOY et ses collaborateurs.

b) Toxicité de la Tryparsamide (par voie veineuse).

Dans une note antérieure (16), LAUNOY et ENGLER ont donné comme doses limites mortelles minima et maxima, pour la souris de 20 grammes, 0 g. 015 à 0 g. 085. Depuis 1930, les fabrications ont été très perfectionnées et d'après la documentation considérable du laboratoire de M. LAUNOY, la limite maxima supportée avec la Tryparsamide, dont nous nous sommes servi, peut atteindre 0 g. 12 pour une souris de 20 grammes.

D'autre part, nous avons étudié le taux de Tryparsamide qui, en solution dans l'eau distillée, donne une solution isotonique au sérum sanguin. La solution à 5 ‰ est isotonique. Nous avons employé, d'une façon générale, la dose de 0 g. 06, donc une solution hypertonique, dont le point de congélation est égal à : — 0°,63.

c) Toxicité de l'antimoine - III - thiomalate de Na (voie veineuse).

Voici les résultats que nous avons obtenus pour l'injection intraveineuse, chez des souris mises à jeun, quelques heures (6 à 8 heures) avant l'injection. Nous donnons les doses en dixièmes de milligramme d'antimoine pour une souris de 20 grammes.

Doses en antimoine (1/10 de mg.)	Nombre d'animaux injectés	Survies	Temps d'observation
4.7	5	4	7 jours
5	4	2	18 —
6.1	5	1	7 —
6.6	7	1	18 —

Nous considérons donc la dose de 0 g. 0005 comme susceptible d'être supportée par 50 ‰ environ des animaux injectés.

(16) C. R. Soc. Biol., t. CIV, 1930, p. 66.

§ 2. — TECHNIQUE DU TRAITEMENT

a) **Animal test.** — C'est la souris du poids moyen de 20 grammes. Les animaux sont logés dans des bocaux de verre, recouverts d'un couvercle métallique grillagé. La nourriture se compose de grains de sarrazin, de mil, de pain imbibé de lait (tous les matins) et de salade crue (tous les soirs). La température de la pièce où logent les animaux est maintenue à 20-22° environ.

b) **Infection.** — On passe de souris à souris, et par la voie veineuse. On injecte par la voie veineuse environ $\frac{1}{4}$ de cc. de dilution sanguine renfermant 3-4 trypanosomes par champ.

c) **Technique du traitement.** — La dose de traitement est administrée par voie veineuse, en tenant compte du poids de l'animal. La souris standard est une souris de 20 grammes. Le traitement est fait 48 heures après l'infection, pour l'infection à T. Congolense, et 24 heures après l'infection pour infection à T. Brucei. Ces temps différents correspondent à la durée nécessaire pour que la densité parasitaire du sang de l'animal infecté soit en moyenne de 3 à 4 trypanosomes par champ. A partir de 24 heures après le traitement, les animaux sont observés régulièrement pendant trente jours. Si ces animaux guérissent, la moitié du lot est examinée pour stérilisation par passage du sang à des animaux sains, l'autre moitié est réinfectée.

§ 3. — ACTION CURATIVE DES TRAITEMENTS ENVISAGÉS.

a) Action du Moranyl.

L'action thérapeutique du Moranyl dans l'infection à Tr. Congolense de la souris, a fait l'objet de plusieurs publications de L. LAUNOY et ses collaborateurs. Dans un mémoire de 1932, L. LAUNOY, P. NICOLLE et M^{lle} M. PRIEUR (17) s'expriment ainsi : « Le 205 B-309 F. ne peut pas être considéré comme un » produit ayant une valeur curative dans l'infection expérimentale » à T. Congolense de la souris. On ne peut pas dire toutefois que le » 205 B-309 F. soit rigoureusement inactif sur l'infection à T. Congo-

17) Bull. Soc. Path. Exot., t. XXIV, 1932, p. 65.

» lense de la souris, puisqu'à partir de la dose de 0 g. 002, on peut observer pour quelques jours la disparition du parasite du liquide sanguin. De plus, après rechute, l'évolution de la maladie est *souvent très prolongée* et même exceptionnellenent, on observe des stérilisations d'emblée (8,4 p. 100 avec une dose de 0 g. 005 par 20 gr. de souris ».

En 1933, L. LAUNOY revient sur ce sujet dans une note (18) intitulée : « Indices de mortalité et de chronicité pour des souris infectées par T. Congolense et traitées ou non par le 309 (Moranyl) »; il trace deux courbes de mortalité, l'une pour les souris traitées, l'autre pour les souris non traitées. Ces courbes sont tout à fait caractéristiques. Elles montrent que le temps d'évolution de la maladie pour les souris *non traitées* s'établit comme suit : sur 49 animaux, 42 meurent dans les 10 jours qui suivent l'apparition de parasites dans le sang ; au contraire, pour des souris *traitées*, sur 46 animaux, 15 seulement succombent dans la première décade et 15 entre le vingt-sixième et le soixante-sixième jour.

Il ne semble pas, au moins sur les trois cobayes que nous avons traités par le Moranyl, que chez cet animal, le traitement par le Moranyl provoque une prolongation de la maladie. Toutefois, il faut bien dire que le petit nombre d'animaux sur lequel nous avons opéré, ne peut pas faire considérer cette opinion comme définitive.

En ce qui concerne nos expériences sur la souris, nous donnons dans le tableau suivant nos résultats.

Dose de Moranyl p. 20 g. en mgr	Nombre de souris traitées	Blanchies puis rechutées	Durée du blanchiment en jours	Non blanchies	Durée de la maladie en jours	Nombre de stérilisées	Mortes de toxicité
5	5	5	7 à 9	0	15-27	0	0
5	4	4	8 à 10	0	14-26	0	0
5	5	3	6 à 7	1	18-29	1	1
5	5	5	6	1	12-33	1	1

Tous nos animaux sont donc morts après 10 jours.

Ces animaux sont blanchis habituellement le deuxième jour après le traitement, exceptionnellenent le premier ou le troisième.

(18) C. R. Soc. Biol., t. CXII, 1933, p. 448.

Les rechutes se font les 7^e, 8^e, 9^e ou 10^e jours, le plus souvent le huitième jour. Ainsi, notre expérience personnelle confirme les résultats des auteurs qui nous ont précédé, c'est-à-dire que le Moranyl fait disparaître du sang circulant les parasites, pendant une durée variable de sept à dix jours, prolonge la maladie après la rechute, mais ne stérilise qu'exceptionnellement (un cas sur dix-neuf, dans nos recherches personnelles).

b) Action de la Tryparsamide.

En employant les doses de 0 g. 01 à 0 g. 035 par voie veineuse et par souris de 20 grammes, L. LAUNOY et ses collaborateurs, ont observé en 1931 (19) que, à ces doses, la Tryparsamide ne possède aucune action sur *T. Congolense*. Etant donnés les résultats nouveaux relatifs à la toxicité de cette substance sur la souris, il était nécessaire de reprendre cette expérience en employant des doses plus élevées. Nous avons donc traité nos animaux avec des doses de 0 g. 05 et 0 g. 06 pour 20 grammes.

Dans le tableau ci-dessous nous donnons nos résultats.

Dose en cg. Tryparsamide p. 20 g.	Nombre d'animaux traités	Souris blanchies puis rechutées	Durée du blanchiment en jours	Non blanchies	Durée de la maladie	Nombre de souris stérilisées	Morts de toxicité
5	5	1	2	4	5-17	0	1
6	5	0	—	5	5-10	0	0
6	5	2	1-2	3	5-23	0	0

Ce tableau nous indique clairement que, même avec ces doses élevées, aucune stérilisation n'est obtenue. Cependant, le détail des expériences nous montre aussi que dans la seconde expérience, un des animaux sur quatre a fait une maladie assez longue; il a été tué le trentième jour pour pesée de la rate. Dans la troisième expérience, un des animaux sur 5 eut également fait une maladie chronique, s'il n'avait été tué. Donc, la Tryparsamide, pour une dose qui n'est pas encore toxique, mais qui toutefois est prétoxique (au moins chez les animaux infectés par *T. Congolense*), est susceptible de blanchir — ce blanchiment durant de un à quatre jours —

(19) *C. R. Soc. Biol.*, t. 107, 1931, p. 1498.

ou bien de créer un état biologique tel que l'infection à *T. Congolense* passe à l'état chronique (2 cas sur 17).

c) Action de l'Antimoine-III-thiomalate de sodium.

On sait depuis longtemps que les maladies à *T. Congolense*, *T. Dimorphon*, *T. Vivax*, sont relativement sensibles aux sels d'antimoine. L'émétique de potassium ou de sodium, l'émétique d'aniline sont des composés employés couramment dans la thérapeutique de ces trypanosomoses. Le succès de ces traitements est d'ailleurs précaire, au moins quand ces composés d'antimoine sont employés seuls.

Nous avons établi une série d'expériences susceptibles de nous renseigner sur la valeur de l'antimoine-III-thiomalate de sodium, employé seul dans l'infection expérimentale à *T. Congolense* de la souris. Le tableau ci-dessous résume nos expériences, les doses d'antimoine sont calculées pour 20 g. de souris, elles sont définies en millièmes de milligramme.

Dose en Sb en millièmes de mgr. pour 20 gr.	Nombre d'animaux traités	Souris blanchies puis rechutées	Durée du blanchiment en jours	Non blanchies	Durée de la maladie en jours	Nombre de souris stérilisées	Morts de toxicité
100	5	0	—	5	4-6	0	0
150	5	1	3	4	7-28	0	0
200	5	5	2-4	—	10-28	0	0
300	10	9	2-6	0	7-10	0	1
400	10	5	6	0	8-12	0	5

La lecture du tableau précédent montre que dans aucun cas, même à la dose de 400 millièmes de milligramme, à laquelle 50 % de nos souris ont succombé, aucune stérilisation n'a été visible. Toutefois, la durée de la maladie est habituellement prolongée, mais pas nécessairement. Enfin, l'action sur le parasite est également visible par la disparition temporaire de celui-ci. Cette disparition varie de 2 à 6 jours.

CHAPITRE II.

APPLICATION DE LA MÉDICATION SYNERGIQUE.

Les résultats des expériences consignées dans le chapitre I de cette seconde partie, sont évidemment peu encourageants, ils ne nous ont aucunement surpris, *Trypanosoma Congolense* étant résistant à toute médication. Néanmoins, malgré leur caractère finalement négatif, le fait que ces expériences nous aient montré avec le Moranyl, la Tryparsamide et l'Antimoine-III-thiomalate de sodium, le blanchiment des animaux infectés et la plupart du temps, la prolongation de la durée de leur maladie, nous permettait de penser que l'emploi simultané de deux de ces produits ou même des trois (ce que nous n'avons pas fait) assurerait sans doute de meilleurs résultats. Nous avons, pour nous encourager dans cette voie, les résultats antérieurs de L. LAUNOY, P. NICOLLE et M. PRIEUR (20) sur l'activité synergique du Moranyl et de l'acétyl-amino-phénylstibinate de sodium, de ce même Moranyl employé simultanément avec l'antimoine - thioglycolate de sodium, l'antimoine - trithioglycolamide, l'antimoine - trithiosalicylate de sodium et l'émétique de sodium (21). Enfin, les expériences plus récentes de P. NICOLLE sur la synergie 309-émétique d'aniline (22), et celles de L. LAUNOY et A. ANCELOT sur la synergie 309 + Sb bis-pyrogallol-o-acétate de sodium (23).

Les exemples ci-dessus concernent tous une synergie Moranyl + Antimoine. Les recherches de la même Ecole sur les synergies

(20) *C. R. Soc. Biol.*, t. CVI, 1931, p. 712.

(21) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXV, 1932, p. 65.

(22) *C. R. Soc. Biol.*, CXI, 1932, p. 434.

(23) *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, 1933, p. 871.

Moranyl et composés arsenicaux permettaient moins d'espoir. En effet, l'étude de l'action exercée par différents arsenicaux pentavalents (anilarsinate de soude, tryparsamide, orsanine) et celle d'arsenicaux trivalents (novarsénobenzol, para-oxy-méta-aminophényl-dithioglycolamide - arsine, hydro - éthyl - dithioglycolamide - arsine) n'apportait à L. LAUNOY et ses élèves que des résultats sinon tout à fait négatifs, du moins un faible pourcentage de guérisons (24). Ces faits confirmaient donc la résistance du Congolense aux arsenicaux. Néanmoins, l'activité synergique du Moranyl et du 5:5'-arséno-2-thiolbenziminazol disodique, ainsi que les quelques résultats obtenus avec la Tryparsamide par L. LAUNOY, P. NICOLLE et M. PRIEUR, démontraient toutefois qu'en association, le 309 ne limitait pas sa synergie aux composés d'antimoine, mais qu'elle s'étendait au moins à certains arsenicaux trivalents, dont le corps ci-dessus est jusqu'ici le meilleur exemple (25).

Pour notre part, nous avons repris l'étude du Moranyl et de la Tryparsamide, celle du Moranyl et de l'antimoine tri-thiomalate de sodium, enfin celle de la Tryparsamide et de l'antimoine-thiomalate de sodium. Nous donnons tout d'abord les résultats relatifs à la toxicité du mélange injecté.

§ 1. — TOXICITÉ DES MÉLANGES INJECTÉS.

Dans tous les cas, les injections sont faites par voie veineuse, les doses en synergie sont dissoutes dans 1 cc. d'eau distillée. Un centimètre cube de solution thérapeutique représente la dose pour une souris de 20 grammes.

A) Toxicité de la synergie Moranyl + Tryparsamide.

Dose injectée pour 20 g.		Nombre de souris	Survies
Moranyl en mmgr.	Tryparsamide en cgr.		
5	5	3	0
5	5	5	3
5	6	5	1
5	6	5	4
5	6	12	7
5	7	5	3

(24) *C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, 1931, p. 1498.

(25) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXV, 1932, p. 570.

En résumé, la synergie Moranyl-Tryparsamide ne sera pas atoxique, puisque les doses nécessaires pour les essais que nous voulons faire se trouvent aux limites de la dose mortelle par addition, et peuvent même la dépasser.

Sur 35 souris injectées dans les conditions ci-dessus, 18 ont survécu. Pour les animaux qui meurent, la mort, habituellement, survient avant le dixième jour, vers le quatrième ou cinquième jour, exceptionnellement le douzième jour.

B) Toxicité de la synergie Moranyl+Antimoine-III-thiomalate de Na.

Dose injectée pour 20 g.		Nombre de Souris	Survies
Moranyl en mmgr.	Antimoine en millième de mmgr.		
5	47.7	2	2
5	50	3	3
5	100	8	8
5	150	4	4
5	200	5	4

D'après ce tableau, la synergie Moranyl-Antimoine-III-thiomalate, qui sera employée dans les conditions ci-dessus, ne sera pas toxique.

C) Toxicité de la Tryparsamide+Antimoine-III-thiomalate.

Une seule expérience, dans laquelle cinq souris reçoivent, pour 20 g., 0 g. 06 de tryparsamide + 0 g. 0002 d'antimoine. Une seule souris meurt le deuxième jour. Ici donc, nous serons encore à la limite de résistance par la souris, aux toxicités additionnées.

§ 2. — ACTION CURATIVE DES SYNERGIES ENVISAGÉES

Nous n'insisterons pas sur la technique du traitement, elle est identique à celle donnée dans le paragraphe 2 du chapitre précédent.

a) Action de la synergie Moranyl+Tryparsamide.

Les lignes suivantes résument nos résultats relatifs à l'expérience du 29 Décembre 1933, dans laquelle trois milligrammes de Moranyl et sept centigrammes de Tryparsamide entrent en jeu.

Sur 10 souris, 4 meurent de toxicité dans les quatre premiers jours qui suivent le traitement, 4 sont blanchies et rechutent entre le huitième et le dixième jour. Elles meurent les treizième (2), vingt-deuxième et vingt-quatrième jours. *Enfin, deux animaux sont stérilisés.*

Les doses ci-dessus étaient donc à la fois toxiques et peu efficaces.

Quand on augmente la dose de Moranyl, celle-ci étant portée à 0 g. 005, la dose de Tryparsamide restant la même, on obtient encore un mélange toxique et peu efficace.

Sur 11 souris injectées avec Moranyl 0 g. 005 + Tryparsamide 0 g. 07, 5 meurent de toxicité, 2 sont blanchies, mais rechutent et meurent de leur infection et 4 *seulement sont stérilisées*. Du reste, chez les animaux infectés par Tr. Congolense, la synergie Moranyl-Tryparsamide se montre toxique. Nous verrons plus tard que cette toxicité est vraisemblablement due en partie à la lyse brutale des corps microbiens, tout au moins de leur forme végétative. Nous résumons dans le tableau ci-dessous les expériences qui ont trait à la même synergie.

Dose injectée p. 20 g.					
Date		Moranyl en mmg.	Tryparsamide en cgr.	Nombre de souris	Stérilisées
13 Déc.	1933	5	5	15	7
—	—	5	6	10	6
2 Février	1934	5	6	10	1
12	—	5	6	12	4
9 Avril	—	5	6	6	1
11	—	5	6	8	3

Sur ces 6 expériences, nous comptons 20 souris qui sont mortes par toxicité, 22 souris ont été stérilisées et les autres ont été blanchies et ont rechuté. Les souris mortes par toxicité ont été également blanchies.

Conclusions.

On doit retenir de l'action de la synergie Moranyl-Tryparsamide qu'elle est active, mais aux limites des toxicités additives, ce qui rend son action extrêmement irrégulière.

On sait combien la synergie Moranyl-Tryparsamide est employée avec succès dans le traitement des infections à Tr. Gambiense et T. Rhodesiense chez l'homme. DE MARQUEISSAC (26), qui a transporté sur le plan clinique les recherches de laboratoire et les idées de L. LAUNOY, relativement aux synergies trypanocides, a publié un mémoire très intéressant sur les résultats obtenus par lui au Togo, dans le traitement de la maladie du sommeil par la synergie Moranyl-Tryparsamide. Nous retiendrons de ce mémoire les conclusions suivantes : « En Afrique anglaise, les travaux de YORKE, CORSON, MAC LEAN, FAIRBAIRN ; en Afrique belge, ceux de VAN DEN BRANDEN ; en Afrique française, les études de BLANCHARD et LAIGRET, LEDENTU, ont établi que le 205 Bayer-309 Fourneau constituait un excellent médicament trypanocide. Il est possible que des cas de résistance au 205 Bayer-309 Fourneau aient été constatés dans le traitement des trypanosomiasés humaines (KLIGER). Cette résistance cède, dans la grande majorité des observations relevées par nous, à l'association Moranyl-Tryparsamide.

« Outre l'effet produit sur les trypanosomes dits arséno-résistants, la médication mixte conjuguée, étudiée dans la présente note, nous a donné d'excellents résultats dans le traitement des malades à rechutes cliniques. Atténuation du virus permettant la survie des malades, resensibilisation des parasites aux arsenicaux favorisant une stérilisation sanguine, impossible à obtenir par les autres méthodes de traitement chez les porteurs de trypanosomes, telles sont, à notre avis, les deux qualités primordiales du Moranyl, dont s'est inspirée la pratique nouvelle et, croyons-nous heureuse, de son association avec les arsenicaux ».

Du point de vue de la toxicité, les résultats du laboratoire, relatifs aux expériences sur T. Congolense, ne doivent donc pas s'opposer, a priori, aux applications cliniques. Sans doute, chez

(26) Bull. Soc. Pathol. Exot., t. XXVI, 1933, p. 1051.

l'homme, la synergie Moranyl-Tryparsamide, même quand cette application est faite avec toutes les règles relatives à la synergie, permettra parfois d'observer des troubles comme ceux signalés par SICÉ (27), mais ces accidents ne peuvent être que très rares. Il est également difficile de rapprocher l'action curative, observée chez les animaux de laboratoire, troublée qu'elle se trouve par l'action toxique du mélange, des faits cliniques. En clinique humaine, c'est l'activité seule qui joue dans la grande généralité des faits ; la toxicité n'intervient pas, parce que l'application de la méthode synergique trypanocide consiste précisément à employer des doses extrêmement faibles de médicaments. Mais l'application intégrale de la méthode est impossible avec *T. Congolense*, dont l'atteinte n'est obtenue que par des doses massives de médicament. Aussi dans ce cas, les accidents toxiques sont inévitables, comme nous l'avons vu dans les expériences relatées ci-dessus. Il n'en reste pas moins que la synergie Moranyl-Tryparsamide est active contre *Trypanosoma Congolense*. *Les arsenicaux pentavalents, au même titre que le composé arsenical trivalent (5 : 5' arseno-2-thiolbenziminazol disodique), peuvent donc, en conjugaison avec le Moranyl, être actifs sur l'infection expérimentale à Tr. Congolense de la souris.*

Pour illustrer les remarques que nous faisons ci-dessus, relativement à la non-intégration possible des résultats de toxicité dans la synergie Moranyl-Tryparsamide, appliquée au traitement de l'infection à *Tr. Congolense*, nous pouvons montrer comment se comporte cette même synergie, quand elle est appliquée non plus à un virus *naturellement résistant* à l'arsenic et au Moranyl, mais à un virus *sensible* comme *Tr. Brucei*.

On sait que *Trypanosoma Brucei*, provoque chez la souris une infection régulièrement guérie par 0 g. 00006 de Moranyl pour 20 g. de souris. La même maladie est le plus souvent stérilisée par une dose de Tryparsamide variant entre 0 g. 01 – 0 g. 016. En appliquant en synergie le Moranyl et la Tryparsamide sur une infection de souris à *Tr. Brucei*, nous diminuerons comme il convient la dose qui, pour chaque médicament, est active employée seule. Nous prendrons par exemple, une synergie ainsi constituée :

(27) *Marseille Médical*, n° 25, 5 Septembre 1933, p. 253.

0 mgr. 015 de Moranyl + 0 gr. 004 de Tryparsamide. Dans ce cas, nous avons en jeu, pour le Moranyl le *quart* de la dose 100 % stérilisante et pour la Tryparsamide le *quart* environ également de la dose stérilisante, lorsque les médicaments sont employés seuls.

Nous avons également essayé l'action d'une synergie contenant la même dose de Tryparsamide et le *tiers* de la dose active de Moranyl, soit 0 mg. 02. On conçoit qu'avec les doses ci-dessus, si l'on veut bien se rapporter aux pages 53 et 54, dans lesquelles nous avons traité de la toxicité du Moranyl et de la Tryparsamide, il est impossible à la question de toxicité de se poser le moins du monde. Reste à savoir si ces synergies sont actives. Les expériences ci-après vont le démontrer. Les deux premiers tableaux concernent les expériences témoins, relatives à l'action propre des doses employées dans la synergie pour le Moranyl et la Tryparsamide, les tableaux III et IV relatent deux expériences relatives à l'application de la synergie.

Nous pensons que ces expériences prouvent surabondamment la valeur de la méthode synergique, dont l'emploi est toujours favorable, même lorsqu'il s'agit de virus sensible à chacun des médicaments composant la synergie. Cette action favorable, nous la trouvons non seulement dans le fait de la stérilisation massive des animaux infectés, mais encore dans celui que les arséno-résistances sont évitées; d'autre part, les masses médicamenteuses mises en œuvre sont de toxicité extrêmement faibles. Ceci est facile à démontrer.

Quand on stérilise une souris avec 0 mg. 06 de Moranyl, on met en œuvre une dose médicamenteuse égale à $\frac{0,00006}{0,01} = \frac{1}{166}$.

Quand on stérilise une souris de son T. Brucei avec la Tryparsamide, on met en œuvre, si nous prenons la dose de 0 g. 08 comme dose supportée dans 50 % des cas, $\frac{0,016}{0,08} = \frac{1}{5}$.

Donc, on prend dans un cas le $\frac{1}{166}$ de la dose mortelle, dans l'autre cas, le cinquième. — Dans une synergie qui comporte 0 g. 000015 de Moranyl + 0 gr. 004 de Tryparsamide, on met en œuvre d'une part $\frac{1}{666}$ de la dose mortelle, et d'autre part $\frac{1}{20}$ de la dose mortelle, soit : $\frac{1}{666} + \frac{1}{20} = \frac{688}{13.320} = \frac{1}{19,3}$ de la dose

TABLEAU I.

ACTION DU MORANYL SUR NAGANA EXPÉRIMENTAL DE LA SOURIS

N ^o des souris	Poids	Nombre Trypanosomes par champ	Moranyl en millièmes de mgr.	Nombre de jours après le traitement :													
				2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22			
1	20.9	7-8	15	0	0	+	✱										
2	20.2	10-12	—	0	0	0	0	+	+	✱							
3	20.1	12-13	—	0	0	0	0	+	+	✱							
4	20.5	9-10	—	0	0	+	✱										
5	17.2	11-12	—	0	0	0	+	+	✱								
6	18.2	15-16	—	0	0	0	+	+									
7	19.1	6-7	—	0	0	0	0	+	+	✱							
8	21.1	7-8	—	0	0	0	0	+	+								
9	17.7	8-9	—	0	0	+	✱										
10	18.	10-11	—	0	0	0	+	+	+								
11	20.4	8-9	20	0	0	0	+	+	+	+	✱						
12	20.	12-5	—	0	0	+	✱										
13	18.3	14-15	—	0	0	0	+	✱									
14	19.4	12-13	—	0	0	0	0	0	0	+	✱						
15	16.8	13	—	0	0	+	✱										
16	16.8	10-12	—	0	0	+	+	+	+	✱							
17	16.9	12-13	—	0	0	0	+	+	+	✱							
18	17.2	6-7	—	0	0	0	+	+	+	✱							
19	14.4	8-10	—	0	0	✱	✱										
20	18.1	10-11	—	0	0	0	0	+	+	+	✱						

TABLEAU II.

ACTION DE LA TRYPARSAMIDE SUR NAGANA EXPÉRIMENTAL DE LA SOURIS

N ^{os} des souris	Poids	Nombre trypanosomes par champ	Tryparsamide en milligrammes	Nombre de jours après le traitement :											
				2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
21	22.	6-7	4	0	0	✱									
22	20.2	9-10	—	+	+	✱									
23	19.8	7-8	—	+	+	0	0	+	✱						
24	22.0	4-5	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	20.5	9-10	—	+	+	+	+	✱							

Nota : Le 30^e jour, passage de la souris qui n'a pas reclusé à une souris neuve, celle-ci n'était pas infectée 30 jours après le passage.
Cette guérison est un cas exceptionnel.

SYNERGIE MORANYL + TRYPARSAMIDE SUR NAGANA EXPÉRIMENTAL DE LA SOURIS TABLEAU III.

Nos des Souris	Poids	Nombre Trypano- somes p. champ	Moranyl en milliom. de mmg.	Trypar- samide en mmg.	Nombre de jours après traitement :															
					2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	
26	16.2	3-4	15	4	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
27	19.5	2-3	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
28	17.4	8-9	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29	19.2	3-4	—	—	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
30	20.4	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
31	21.0	4-5	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
32	19.3	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
33	18.7	9-10	—	—	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
34	22.0	6-7	—	—	0	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	
35	20.	7-8	—	—	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	
36	19.6	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
37	20.4	4-5	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
38	17.5	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
39	18.6	3-4	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
40	20-8	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

TABLEAU IV.

41	18	6-7	20	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	21.3	7-8	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	21.4	7-8	—	—	1*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	21.0	9-10	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	20.3	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	20.5	6-7	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	20.6	7-8	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	17.7	9-10	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	19.5	4-5	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	17.8	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	20.4	7-8	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	18.0	7-8	—	—	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
53	21.0	5-6	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	20.7	4-5	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	24.0	7-8	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nota : Le 30^e jour, passage des souris blanches à des souris neuves ; celles-ci n'étaient pas infectées, 30 jours après le passage.
 * : Vu un seul trypanosome à l'examen microscopique d'une préparation.

mortelle globale. La marge de sécurité, dans ce cas, est donc beaucoup plus grande que lorsque la Tryparsamide est employée seule. Dans le second exemple où nous prenons 0 g. 00002 de Moranyl et 0 g. 004 de Tryparsamide, la toxicité globale est égale à $\frac{1}{500} + \frac{1}{20}$ de la dose mortelle de chaque médicament, soit $\frac{520}{10.000}$, soit $\frac{1}{19,2}$ de la dose mortelle globale, si les médicaments étaient injectés tous deux à la fois, avec les doses maxima supportées.

Nous savons bien qu'à ceci on peut objecter que les doses actives seraient sans doute différentes, au moins pour la Tryparsamide, si notre souche de T. Brucei était résistante à l'arsenic. Cet argument est de valeur. Néanmoins, les recherches cliniques effectuées au Togo ne paraissent pas, d'après les résultats publiés, être en contradiction avec notre raisonnement, elles l'appuient au contraire. Nous nous en tiendrons d'ailleurs là de cette discussion, et nous savons que dans le laboratoire de L. LAUNOY, les recherches sont en cours qui permettront de répondre à l'objection que nous avons soulevée.

b) Action de la synergie Moranyl + Antimoine-thiomalate de Na.

Le tableau ci-dessous résume nos expériences.

Date	Doses injectées pour 20 grs.		Nombre de souris	Nombre de stérilisées	Mortes par toxicité
	Moranyl en mgr.	Antimoine 1/1000 mgr.			
8 Janvier 1934	5	100	10	10	0
— —	5	150	10	8	2
— —	5	200	10	9	1
2 Février —	5	47.7	10	6	0
19 Mars —	5	200	11	7	4
5 Avril —	5	200	4	1	2

En résumé, nous avons infecté 55 souris, 41 ont été stérilisées, 9 sont mortes de toxicité, 5 ont été blanchies et sont rechutées, sur ces 5 souris seulement blanchies, trois ont fait une maladie chronique.

Notre étude sur la synergie antimoine-III-thiomalate de sodium confirme, de point en point, les recherches de L. LAUNOY, qui montrent la valeur de l'association Moranyl-Antimoine.

c) Action de la synergie Tryparsamide + Antimoine-thiomalate de Na.

Le 7 mars 1934, à 10 souris infectées de notre virus, nous avons injecté, pour 20 g. de souris, Tryparsamide: 0 g. 06 + Antimoine (sous forme d'Antimoine - thiomalate de soude) 0 g. 0002 ; nous avons obtenu deux stérilisations et huit blanchiments. Une de ces dernières souris a rechuté le sixième jour, elle est morte le douzième jour, les 7 autres sont mortes par toxicité : 4 le premier jour après l'injection, une le deuxième jour, une le troisième et la dernière le septième jour.

CONCLUSIONS

De cette étude sur la thérapeutique de l'infection expérimentale à T. Congolense de la souris, nous retiendrons que seul, au moins pour les corps que nous avons étudiés, le traitement simultané dans lequel un élément est l'urée du méta-amino-benzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzol-amino-naphtalène trisulfonate de sodium 4-6-8 (Moranyl) et l'autre, l'antimoine III-thiomalate de sodium, représente une thérapeutique efficace, à doses non toxiques.

C'est à la même conclusion que nous étions arrivé dans nos études exposées dans la première partie de ce mémoire et relative à la thérapeutique de la même infection chez le cobaye.

Nous faisons remarquer combien, dans la synergie Moranyl-antimoine, la quantité d'antimoine nécessaire pour rendre la synergie active, est faible lorsque la dose de Moranyl est suffisante. En effet, déjà simplement avec 47,7 millièmes de milligramme, nous avons obtenu 6 stérilisations sur 10. Or, cette dose de 47 millièmes de milligramme (si nous estimons que la dose d'antimoine supportée par une souris, lorsque ce métalloïde lui est offert sous la forme d'antimoine-thiomalate, est de 4 à 5 dixièmes de milligramme) représente le dixième de la dose mortelle. La synergie est donc extrêmement intéressante.

CHAPITRE III

APERÇU DE L'ACTION PRÉVENTIVE DES COMPOSÉS ÉTUDIÉS, DU POINT DE VUE CURATIF, SEULS OU EN SYNERGIE SUR L'INFECTION DE LA SOURIS

Nous avons recherché, en complément de notre étude thérapeutique, si les corps étudiés par nous jouissaient de quelque action préventive relativement à T. Congolense. Nous avons également étudié l'action préventive des synergies.

I. — ACTION PRÉVENTIVE DU MORANYL.

Expérience du 13 Février 1934.

a) Infection 24 heures après le traitement.

Cinq souris ont reçu 0 g. 005 de Moranyl, elles sont infectées 24 heures après le traitement. Trois d'entre elles présentent des parasites dans le sang périphérique le septième jour, une le huitième, la dernière le neuvième. Pour trois de ces animaux, l'évolution de la maladie dure 12 et 14 jours, les deux autres font une maladie chronique.

Le témoin d'infection présentait des parasites le deuxième jour.

b) Infection 48 heures après le traitement.

Cinq souris ont reçu la dose de 0 gr. 005 de Moranyl, elles sont infectées deux jours après le traitement. Leur sang est parasité

les sixième et septième jours, elles meurent du onzième au dix-huitième jour. Le témoin d'infection était mort le quatrième jour.

c) Infection 72 heures après le traitement.

Sur 5 animaux, trois sont infectés le troisième jour après le traitement, les autres le quatrième. Deux souris présentent une maladie chronique, les autres meurent en 8 et 10 jours. Le témoin d'infection était mort le quatrième jour.

d) Infection 96 heures après le traitement.

Cinq souris, comme précédemment. La première infection a lieu 4 jours après l'infection, les quatre autres souris sont parasitées les cinquième et sixième jours. Le témoin d'infection était positif le second jour et succombait le sixième jour. Les souris ayant été prémunies meurent les neuvième, treizième, vingt-quatrième et vingt-sixième jours après l'infection.

II. — ACTION PRÉVENTIVE DE LA TRYPARSAMIDE.

La dose injectée était de 0 g. 06 pour 20 grammes.

Que les souris soient infectées 24 heures, 48 heures, 72 ou 96 heures après le traitement, aucune action préventive n'est visible. On n'observe également aucune prolongation de la durée de la maladie, au contraire, les animaux traités préventivement meurent soit en même temps que les témoins, soit avant, mais le plus souvent avant.

III. — ACTION PRÉVENTIVE DE L'ANTIMOINE-III-THIOMALATE DE SODIUM

Dose injectée : 0 g. 0002 pour une souris de 20 grammes.

Qu'elle soit infectée : 96 heures, 72 heures, 48 ou 24 heures après le traitement, aucune souris n'est protégée ; tous les animaux prennent l'infection et meurent en même temps que le témoin.

IV. — ACTION PRÉVENTIVE DE LA SYNERGIE MORANYL-TRYPARSAMIDE

Doses employées : Moranyl 0 gr. 005 + Tryparsamide 0 gr. 06.

Ces expériences ont été effectuées les 3 Janvier et 6 Février 1934.

a) Infection 24 heures après le traitement.

On emploie 15 souris. Trois meurent de toxicité les quatrième, septième et dixième jours sans présenter de trypanosomes dans le sang. Deux sont parasitées les cinquième et dixième jours après le traitement, quatre le septième jour, trois le neuvième et trois le douzième. Les trois témoins d'infection étaient parasités dès le second jour. Ils étaient morts les cinquième et septième jours. De même que l'incubation a été prolongée pour les souris traitées préventivement, de même la durée de la maladie est plus longue ; ainsi, trois animaux meurent le dixième jour, deux le onzième, trois le douzième, trois le treizième et 3 autres les 24, 28 et 29^e jours.

b) Infection 48 heures après le traitement.

On emploie 10 souris. Une meurt de toxicité le sixième jour. Pour les 9 autres souris, l'incubation varie entre 3 et 8 jours. La maladie évolue entre 7 et 30 jours.

c) Infection 72 heures après le traitement.

On emploie 10 souris, 2 meurent de toxicité le deuxième jour sans trypanosomes ; les autres sont positives les troisième, quatrième et septième jours ; cinq animaux succombent entre 11 et 29 jours et les trois autres font une maladie chronique. Nous définissons le début de la chronicité après le 30^e jour d'infection.

En résumé, nous retrouvons ici les mêmes faits ou des faits analogues à ceux signalés pour l'action préventive du Moranyl. Néanmoins, les résultats sont certainement meilleurs dans l'association qu'avec le Moranyl seul. Nous ferons remarquer que la durée d'incubation dans le cas de souris infectées après traitement par le Moranyl ou par le Moranyl en association, est analogue à celle de l'incubation

de la rechute d'une souris traitée par le Moranyl. Tout se passe comme si l'infection chez un animal préventivement traité par le Moranyl, était réalisée par une forme de résistance, les formes végétatives adultes étant au contraire lysées, dès leur introduction dans le sang chargé de Moranyl.

V. — ACTION PRÉVENTIVE DE LA SYNERGIE MORANYL + ANTIMOINE-III-THIOMALATE DE SODIUM.

Doses employées: Moranyl 0 gr. 005, Antimoine-III-thiomalate de sodium : 0 gr. 0002 pour 20 gr.

a) Infection 24 heures après le traitement.

Sur 5 souris, 2 sont parasitées le huitième jour, la troisième le quinzième jour, les deux dernières n'ont pas présenté de parasites jusqu'au trente-sixième jour d'observation. Le sang de ces deux animaux fut passé pour chaque animal à deux souris neuves dont aucune n'est infectée. On pouvait donc considérer les deux animaux en question comme protégés contre l'infection ultérieure, grâce au traitement préventif du couple moranyl+antimoine-III-thiomalate de sodium. Les souris infectées sont mortes, les onze, quatorze et trentième jours après l'infection. Le témoin d'infection, positif au second jour, est mort le quatrième.

b) Infection 48 heures après le traitement.

Cinq souris, dont 3 animaux positifs les cinquième, septième et neuvième jours, les deux autres sont positifs le onzième jour. Durée de la maladie, 12, 13 et 15 jours pour quatre d'entre elles, *la cinquième fait une maladie chronique.*

Le témoin d'infection était positif le second jour, elle succombait le cinquième.

c) Infection 72 heures après le traitement.

Cinq souris. On note une mort par toxicité le troisième jour après le traitement, avant l'infection. Les quatre autres sont positives, pour l'une le sixième jour, pour les autres le huitième jour. Durée de la maladie : 13, 14 et 20 jours.

d) Infection 96 heures après le traitement.

Cinq souris. Animaux positifs les troisième, cinquième et septième jours.

Durée de la maladie : 11, 12, 14 et 32 jours (un cas).

Conclusions : En somme, le couple synergique, Moranyl+Antimoine-III-thiomalate de sodium prolonge d'une façon très nette la durée d'incubation clinique. Le retard à l'apparition des parasites dans le sang périphérique est d'autant plus grand que l'injection infectieuse est faite dans un intervalle plus rapproché du traitement. Nous avons noté une fois deux préventions absolues. La synergie Moranyl antimoine paraît donc, dans certains cas, susceptible de rendre les animaux réfractaires, au moins pendant 24 heures à l'infection expérimentale. Nous avons vu précédemment que le Moranyl et l'antimoine-thiomalate, employés seuls, ne sont pas préventifs.

Nous résumerons schématiquement, sous forme de conclusions, les résultats de ces recherches sur l'action préventive.

CONCLUSIONS

1° Action sur la durée de l'incubation clinique.

a) La Tryparsamide et l'Antimoine-thiomalate de sodium employés seuls, ne retardent pas l'apparition des parasites dans le sang.

b) Le Moranyl et les deux associations Moranyl+Tryparsamide, Moranyl+Antimoine-thiomalate, retardent l'incubation clinique. L'incubation est d'autant plus longue, d'une façon habituelle, que l'infection est plus rapprochée du traitement préventif.

c) Le couple synergique Moranyl+Tryparsamide n'est pas plus actif dans le retard qu'il imprime à l'apparition des parasites dans le sang, que le Moranyl seul. Pour ce dernier, l'incubation a même été plus longue qu'avec la synergie arsenicale, lorsque les infections ont été faites 24 et 48 heures après le traitement.

d) Le couple Moranyl+Antimoine-thiomalate de soude prolonge davantage l'incubation clinique que lorsque le Moranyl est employé seul, du moins pour les infections pratiquées 24, 48, 72 heures après

le traitement. Pour l'infection pratiquée après 96 heures, il n'y a pas de différence dans l'incubation, que le Moranyl soit employé seul ou associé à l'antimoine-thiomalate de sodium.

2° Action sur la durée de la maladie.

a) Injectés préventivement, la Tryparsamide et l'Antimoine-III-thiomalate de sodium ne prolongent pas la durée de la maladie, au contraire, le Moranyl prolonge celle-ci et peut faire passer la maladie à l'état de chronicité.

b) Le couple synergique Moranyl+Tryparsamide prolonge la maladie plus que ne le fait le Moranyl employé seul.

c) L'association Moranyl+Antimoine-thiomalate de sodium, injectée préventivement, prolonge nettement la maladie, la durée de celle-ci étant comptée depuis le moment où les parasites apparaissent dans le sang. Ce couple synergique agit donc à la fois du point de vue préventif sur l'incubation et l'évolution.

3° Action préventive nette.

Nous avons vu deux cas de celle-ci pour deux souris infectées 24 heures après l'injection du couple Moranyl + Antimoine-III-thiomalate de sodium. Ces deux souris se sont montrées réfractaires à l'infection.

Il est bien évident que ces résultats, même les plus heureux sauf exception, ne peuvent pas être tenus comme de véritables actions préventives analogues par exemple à celles que le Moranyl exerce sur les infections expérimentales ou naturelles à *T. Brucei*, *T. Equiperdum*, *T. Evansi*, *T. Annamense* et d'autres (Mayer et Zeiss, Yakimoff, L. Launoy, G. Velu, Cèbe, Jacotot, Baermann, L. Launoy, P. Nicolle et M. Prieur, G. Velu et Zottner, J. T. Edwards, etc.) (28). Néanmoins, il y a des cas où l'action sur *T. Congolense* n'est pas négative. Le Moranyl seul ou en association avec l'arsenic et mieux, avec l'antimoine-thiomalate est capable, en effet, soit de s'opposer à l'évolution normale des parasites, soit de favoriser les réactions organiques qui créent l'état sinon réfractaire, du moins défavorable caractérisé par les résultats apportés, d'où prolongement de la durée de la maladie.

(28) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXVI, 1933, p. 501.

TROISIÈME PARTIE

SUR LE RAPPORT DU POIDS DE LA RATE AU POIDS DU CORPS CHEZ LES SOURIS NORMALES, INFECTÉES, INFECTÉES PUIS GUÉRIES D'UNE INFECTION A T. CONGOLENSE, PAR LA MÉTHODE SYNERGIQUE.

On sait que dans nombre d'infections, on observe de l'hyper-trophie splénique, autrement dit de la splénomégalie. Nous avons été nous-même frappé du développement considérable de la rate de certains animaux au cours d'une infection chronique. La splénomégalie est en effet non seulement une réaction d'infection, mais encore une réaction d'infection chronique.

Nous nous sommes demandé si l'on ne pouvait pas trouver dans la pesée des rates d'animaux guéris ou considérés comme tels, un élément de preuve en faveur de la guérison ou au contraire, de la non-guérison. L'hypothèse de travail dont nous partons est celle-ci : un animal qui fait de la chronicité présente rapidement une rate volumineuse, cependant son sang n'est pas toujours très riche en parasites. Lorsque l'on a traité un animal infecté par une synergie supposée active, les microbes disparaissent du sang. Cette disparition est-elle une preuve de la guérison, pas nécessairement. Si l'animal reste infecté, on a donc tout lieu de penser que la rate prendra les caractères d'une rate d'animal infecté chroniquement.

I. — Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les souris normales.

Nos des souris	Poids	Poids de la rate	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$
1	17.5	0.173	0.98
2	19.4	0.170	0.92
3	19.	0.150	0.77
4	18.3	0.257	1.40
5	20.1	0.197	0.98
6	19.1	0.135	0.70
7	19.9	0.138	0.69
8	24.1	0.239	0.99
9	21.	0.175	0.83
10	17.5	0.256	1.45
11	22.9	0.217	0.94
12	21.	0.144	0.68
13	22.5	0.160	0.71
14	24.7	0.138	0.56
15	23.8	0.159	0.66
16	22.8	0.193	0.84
17	20.9	0.442	2.11
18	23.1	0.169	0.73
19	21.7	0.213	0.98
20	26.4	0.240	0.99

II. — Expériences sur le comportement de la rate chez les souris infectées par Tr. Congolense.

a) Infection par voie sous-cutanée.

Le 24 Octobre 1934, 30 souris sont infectées par voie sous-cutanée avec 0 cc. 25 d'une dilution sanguine contenant 4 trypanosomes pour 5 champs microscopiques, donc infection relativement faible. Dès le lendemain de l'inoculation et les jours suivants, on sacrifie trois de ces souris par section du cou. En même temps, trois souris neuves, choisies spécialement une par une, d'un poids correspondant à l'une des souris infectées, sont également sacrifiées. Les rates sont pesées. L'invasion parasitaire commence à partir du quatrième jour ; parmi les animaux inoculés, les douze souris qui ont été sacrifiées pendant ces quatre jours, sauf une, n'étaient pas parasitées. Le poids moyen des souris inoculées et sacrifiées était de 19g.05, le poids moyen de leur rate était de 0 g. 17. La moyenne du rapport $\frac{PR}{PC} \times 100 = 0.89$. Le poids moyen des souris témoins était de 19 g. 08, celui de leur rate 0 g. 20, la moyenne des rapports était de 1,05.

Conclusions : pendant la période d'incubation clinique, après infection sous-cutanée, la rate des souris inoculées avec T. Congolense, n'augmente pas de poids.

Suivant cette première période, nous en distinguerons une seconde, qui s'étend du quatrième au sixième jour après inoculation du virus. Des parasites apparaissent dans le sang périphérique, mais ils restent rares. Pendant cette seconde période, nous avons sacrifié sept souris parasitées. Le rapport du poids moyen (19.90) de leur corps au poids moyen de leur rate (0 g. 194) est de 0.97. Le rapport du poids moyen (19.94) de sept souris témoins au poids moyen (0 g. 256) de leur rate est de 1.28, ainsi, pendant cette seconde période, les rates ne s'hypertrophient pas, au moins par rapport à des souris neuves.

Pendant la troisième période qui débute à partir du sixième jour, le sang pullule de trypanosomes. Nous avons sacrifié du septième au dixième jour, 12 souris se trouvant dans les conditions ci-dessus et 12 souris témoins. Le poids moyen des douze souris infectées est de 21.97, le poids moyen des rates est de 0 g. 462. Nous avons trouvé une rate pesant 0 g. 705, par contre, une autre pesait seulement 0 g. 19. Le rapport moyen $\frac{\text{Rate}}{\text{Souris}}$ est de 2.10, le rapport minimum étant de 1,02 et le rapport maximum 3.76. Douze souris témoins avaient un poids moyen de 21 g. 50, celui de leur rate étant 0 g. 213, la moyenne des rapports est de 0.99. Ainsi, nous pouvons dire que dans l'infection à T. Congolense, l'hypertrophie de la rate débute réellement lorsque les parasites pullulent dans le liquide sanguin, c'est donc une réaction de grosse infection et certainement pas une réaction d'infection précoce. La progression de l'hypertrophie est rapide comme le montre le tableau suivant dans lequel nous indiquons le rapport moyen $\frac{\text{Rate}}{\text{Souris}}$.

3 animaux sacrifiés le jour même de l'invasion parasitaire . .	1.28
4 — — 1 jour après l'invasion	0.75
4 — — 2 — — —	1.49
5 — — 3 — — —	2.37
3 — — 4 — — —	2.35

b) *Infection par voie veineuse.*

Les expériences précédentes nous ont montré que les phénomènes de splénomégalie débutent avec la pullulation des parasites dans le sang. Nous avons l'hypertrophie de la rate pendant les quatre jours qui suivent l'invasion parasitaire. Nous avons voulu savoir comment l'hypertrophie de la rate se poursuit. Dans ce but, nous avons infecté 30 souris par voie veineuse et nous leur avons choisi 30 témoins de poids égal au moment où elles étaient sacrifiées. Nos résultats sont portés dans les tableaux A et B ci-après. Le tableau A concerne les *souris-témoins*, le tableau B les *souris infectées*.

TABLEAU A (*souris témoins*).

N ^{os} souris	Date sacrifice	Poids initial	Poids jour sacrifice	Poids rates	$\frac{PR}{PC} \times 100$	Temps d'observa- tion en jours
1	3 nov.	19.5	20.5	0.222	1.08	4
2	—	20.3	21.7	0.200	0.92	-
3	—	19.2	20.2	0.155	0.76	-
4	4 nov.	19.5	20.5	0.324	1.58	5
5	—	18.4	20.6	0.152	0.73	-
6	—	20.0	21.0	0.134	0.63	-
7	5 nov.	22.4	17.6	0.338	1.92	6
8	—	20.7	20.1	0.232	1.15	-
9	7 nov.	19.8	20.2	0.281	1.39	8
10	—	21.0	20.6	0.364	1.77	-
11	—	17.2	18.4	0.197	1.07	-
12	8 nov.	18.5	19.2	0.183	1.44	9
13	—	21.2	19.6	0.282	0.95	-
14	—	18.6	20.8	0.184	0.88	-
15	9 nov.	18.8	17.8	0.287	1.61	10
16	—	16.7	19.1	0.117	0.61	-
17	10 nov.		20.2	0.169	0.83	-
18	—	19.8	20.9	0.316	1.51	11
19	—		20.8	0.155	0.74	-
20	11 nov.	17.5	18.5	0.160	0.86	12
21	—	17.8	16.8	0.241	1.43	-
22	12 nov.		15.8	0.088	0.55	-
23	—		15.8	0.087	0.55	-

TABLEAU B (*souris infectées*)

N ^{os} souris	Date sacrifice	Poids Initial	Poids jour sacrifice	Poids rates	$\frac{PR}{PC} \times 100$	Temps d'infection en jours
1	3 nov.	21.5	20.4	0.418	2.04	4
2	—	22.1	21.8	0.312	1.43	-
3	—	21.0	20.0	0.282	1.41	-
4	4 nov.	20.5	20.4	0.481	2.35	5
5	—	20.2	20.6	0.454	2.20	-
6	—	21.1	20.7	0.384	1.85	-
7	5 nov.	18.	17.6	0.245	1.39	6
8	—	20.4	20.2	0.326	1.61	-
9	7 nov.	19.5	20.1	0.509	2.53	8
10	—	18.4	20.4	0.755	3.70	-
11	—	19.6	18.4	0.386	2.09	-
12	8 nov.	19.7	19.4	0.542	2.79	9
13	—	17.5	19.6	0.573	2.92	-
14	—	20.2	20.9	0.744	3.55	-
15	9 nov.	17.	18.0	0.536	2.97	10
16	—	21.3	18.9	0.468	2.47	-
17	10 nov.	19.9	20.4	0.629	3.08	11
18	—	20.4	20.7	0.899	4.34	-
19	—	20.4	20.6	0.743	3.60	-
20	11 nov.	18.1	18.5	0.394	2.12	12
21	—	17.5	16.4	0.604	3.68	-
22	12 nov.	17.5	15.3	0.506	3.30	13
23	—	17.5	15.1	0.469	3.10	-

Dans le tableau suivant, tableau C, nous consignons les résultats qui ont été observés par prélèvement de la rate de souris qui étaient mortes d'infection. Nous ne pouvons pas fixer exactement le temps qui s'est écoulé entre la mort et le prélèvement de la rate. Il peut être au maximum de 16 à 17 heures.

TABLEAU C

Date de la mort	Poids initial	Poids jour de la mort	Poids des rates	$\frac{PR}{PC} \times 100$	Durée de la maladie en jours
5 nov.	19.3	18.7	0.290	1.55	6
6 -	21.	19.	0.487	2.56	7
-	15.8	14.7	0.300	2.04	-
-	20.4	21.1	0.508	2.40	-
-	20.4	17.3	0.383	2.21	-
9 -	18.4	19.1	0.427	2.23	10
11 -	16.7	17.7	0.170	0.96	12

Conclusions : La lecture des tableaux A, B et C nous montre :

1° — Une hypertrophie indiscutable de la rate des souris infectées.

2° — A partir du sixième jour après l'invasion parasitaire, le rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$, que nous pouvons appeler indice splénique, est toujours supérieur à 2, il peut dépasser 4 et varie entre 3,08 et 3,70.

3° — Quand on groupe les animaux sacrifiés tous les deux ou trois jours, la continuité de l'hypertrophie devient évidente, comme le montre le tableau suivant :

TABLEAU D

Sacrifiés X jours après invasion	Nombre de souris sacrifiées	Moyenne des rapports d'un jour	Moyenne des rapports de 2 jours	Moyenne des rapports de 3 jours
2	3	1.62	1.87	1.73
3	3	2.13		
4	2	1.51	2.29	2.94
6	3	2.80		
7	3	3.10	2.95	
8	2	2.72		
9	3	3.68	3.38	3.34
10	2	2.85		
11	2	3.20		

4° — Les indices spléniques des souris ayant succombé à leur infection sont, pour un même temps d'infection, généralement inférieurs à ceux des souris sacrifiées. Quelles raisons justifient cette modification de l'indice? On peut compter d'abord sur une déshydratation générale qui serait plus importante pour la rate, organe spongieux, que pour les muscles squelettiques. Peut-être au moment de la mort se produit-il des phénomènes de vaso-constriction expurgeant la totalité de sang de cet organe. Les phénomènes de coagulation post-mortem et d'acidification, les phénomènes d'autolyse interviennent vraisemblablement aussi pour exagérer les transsudats. Nous ne nous proposons pas d'expliquer la divergence constatée, nous avons cru bon, néanmoins, de la noter.

5° — Quand on suit les variations du poids corporel des souris du jour de l'infection au jour du sacrifice, on constate en bloquant les souris d'un même lot que :

a) Les huit souris sacrifiées les trois premiers jours pesaient un poids total de 164 g. 80 le jour de l'infection et 161 g. 7 le jour du sacrifice.

b) Les huit souris sacrifiées les quatrième, cinquième et sixième jours après l'infection pesaient un poids total de 153 g. 2 et 155 g. 7 le jour du sacrifice.

c) Les sept souris sacrifiées les trois derniers jours, c'est-à-dire les 10, 11 et 12 Novembre, pesaient 131 g. 3 le jour de l'infection et 127 g. le jour de la mort. Il semble donc que les souris de la deuxième période ont grossi, faiblement d'ailleurs, tandis que celles de la première et de la troisième ont maigri. Or, quand on pèse les rates des souris sacrifiées dans la seconde période, on obtient un poids de 4 g. 04, tandis que les souris témoins correspondantes, dont le poids total : 155 g. 7 le jour du sacrifice est égal à celui des souris infectées, donnent un poids de rate égal à : 1 g. 89. Ainsi, l'hypertrophie de la rate des souris infectées avait masqué leur amaigrissement. Il est évident que pour les souris des première et troisième périodes ce facteur intervient aussi, mais il ne compense pas l'amaigrissement général.

III. — Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez des animaux ayant reçu des doses variables de Moranyl.

Les rates des animaux qui suivent ont été prélevées le vingt quatrième jour après l'injection du toxique.

Nos des souris	Doses de Moranyl injecté	Poids de la souris en gr.	Poids de la rate en gr.	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$
1	0.0125	20.8	0.488	2.34
2	0.011	25.6	0.396	1.50
3	0.010	24.	0.227	0.94
4	0.010	23.2	0.200	0.85
5	0.010	25.5	0.282	1.10
6	0.010	20.7	0.280	1.30
7	0.009	20.3	0.250	1.23
8	0.009	22.9	0.545	2.38
9	0.009	14.4	0.235	1.63
10	0.008	21.4	0.337	1.57
11	0.008	21.6	0.306	1.41
12	0.008	21.9	0.288	1.31
13	0.008	17.2	0.332	1.93
14	0.007	21.8	0.312	1.43
15	0.077	25.6	0.180	0.70

Dans le tableau suivant, nous donnerons le poids des rates chez les animaux sains, ayant reçu des doses synergiques des corps étudiés.

IV. — Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux sains ayant reçu la synergie Moranyl+Tryparsamide.

Nos des souris	Moranyl en mg. p. 20 g.	Tryparsamide en cg. p. 20 g.	Poids des souris	Poids des rates en gr.	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$	Temps d'ob- servat. en j.
1	5	5	19.4	0.112	0.57	19
2	5	5	19.4	0.241	1.24	—
3	5	5	23.	0.161	0.70	—
4	5	6	17.6	0.207	1.17	30
5	5	6	24.7	0.187	0.75	19
6	5	6	22.3	0.231	1.03	—
7	5	6	24.2	0.248	1.02	—
8	5	6	25.6	0.175	0.68	—
9	5	6	26.3	0.256	0.97	30
10	5	7	30.9	0.173	0.53	19
11	5	7	22.2	0.259	1.16	—
12	5	7	21.7	0.333	1.53	—

V. — Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux sains ayant reçu la synergie Moranyl + Antimoine-III-thiomalate de sodium.

N ^{os} des souris	Dose de Moranyl en mmg. p. 20 gr.	Sb en millièmes de mg. p. 20 gr.	Poids des souris	Poids des rates	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$	Temps d'observation en jours
1	5	47.7	23.2	0.210	0.90	30 j.
2	5	47.7	17.7	0.264	1.49	—
3	5	100	19.4	0.304	1.56	10 j.
4	5	100	16.7	0.250	1.49	—
5	5	100	22.7	0.221	0.97	—
6	5	100	18.3	0.284	1.55	—
7	5	100	19.1	0.275	1.43	—
8	5	150	20.4	0.277	1.35	—
9	5	150	18.	0.326	1.25	—
10	5	150	22.8	0.305	1.33	—
11	5	150	20.6	0.280	1.35	—
12	5	200	19.4	0.442	2.27	—
13	5	200	22.3	0.334	1.49	—
14	5	200	18.5	0.231	1.24	—
15	5	200	18.9	0.185	0.97	—

VI.— Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux sains ayant reçu la synergie Tryparsamide + Antimoine-III-thiomalate de sodium. Temps d'observation : 30 jours.

N ^{os} des souris	Dose de Tryparsamide en mgr.	Sb en millièmes de mgr.	Poids des souris	Poids des rates	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$
1	6	200	20.8	0.211	1.01
2	6	200	21.9	0.312	1.42
3	6	200	20.7	0.229	1.10

Dans les tableaux qui vont suivre, nous allons examiner, d'une part, le rapport ci-dessus chez les animaux traités et rechutés (VI, VII, VIII), mais ayant fait une maladie chronique et d'autre part, le même rapport chez les souris traitées et considérées comme guéries, leur sang n'ayant pas été infectant.

VII.— **Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux infectés par T. Congolense et traités par cinq milligr. de Moranyl pour un gramme de souris, le temps d'observation est de 30 jours, animaux à maladie chronique.**

N ^{os} des souris	Poids des souris	Poids des rates	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$
1	16.5	1.35	8.18
2	21.7	0.85	3.91
3	21.9	0.94	4.29
4	22.	0.877	3.98
5	22.1	0.896	4.05

VIII.— **Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux infectés par T. Congolense et traités par la Tryparsamide (0 g. 06), et rechutés.**

Un seul animal est dans ce cas, il concerne une souris du poids de 18 g. 30 dont la rate pèse, le trentième jour de la maladie, 1 g. 84, le rapport de la rate au poids du corps, calculé comme précédemment, étant égal à 10,05.

IX. — **Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux infectés par T. Congolense, traités par la synergie Moranyl + Antimoine-thiomalate de sodium, et rechutés.**

Deux animaux sont, dans ce cas, ils ont reçu chacun 5 milligrammes de Moranyl et 0 g. 002 d'Antimoine-thiomalate de Na. Les poids des corps sont respectivement : 22 g. 9 et 23 g. 1, les poids des rates : 2 g. 062 et 1 g. 039 ; les rapports, poids de la rate sur poids du corps, calculés précédemment, sont égaux à 9 et 4.49. Ces observations ont duré 30 et 37 jours.

Dans les tableaux X, XI et XII, qui suivent les observations, concernent uniquement les animaux guéris apparemment, par les différentes synergies étudiées.

X. — Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux guéris après traitement Moranyl + Tryparsamide. Durée de l'observation : 29 jours.

N ^{os} des souris	Dose de Moranyl en mg.	Dose de Tryparsamide en cgr.	Poids des souris	Poids des rates	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$
1	5	6	22.5	0.177	0.78
2	—	—	25.2	0.222	0.88
3	—	—	20.5	0.203	0.99
4	—	—	20.6	0.246	1.19
5	—	—	13.9	0.264	1.90
6	—	—	21.2	0.160	0.75
7	—	—	18.7	0.178	0.94

XI.—Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux apparemment guéris, traités par la synergie Moranyl + Antimoine-III-Thiomalate de sodium. Durée de l'observation : 34 jours.

N ^{os} des souris	Dose de Moranyl en mg.	Sb en millièmes de mg.	Poids des souris	Poids des rates	Rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$	Temps d'observation
1	5	100	22.2	0.238	1.07	30 j.
2	—	—	22.8	0.323	1.41	—
3	—	—	19.5	0.306	1.56	—
4	—	—	24.8	0.260	1.04	—
5	—	150	31.5	0.370	1.17	—
6	—	—	22.4	0.500	2.23	—
7	—	—	22.7	0.291	1.28	—
8	—	—	20.7	0.398	1.92	—
9	—	200	27.8	0.510	1.83	—
10	—	—	19.6	0.518	2.64	—
11	—	—	18.0	0.193	1.07	—
12	—	—	20.9	0.258	1.23	—
13	—	—	24.9	0.336	1.34	37 j.
14	—	—	22.9	0.279	1.22	—
16	—	—	19.9	0.266	1.33	—
16	—	—	23.9	0.325	1.35	—

XII.— Rapport du poids de la rate au poids du corps, chez les animaux apparemment guéris, traités par la synergie Tryparsamide + Antimoine-III-thiomalate de sodium. Durée de l'observation : 34 jours.

N ^{os} des souris	Tryparsamide en cgr.	Sb en millièmes	Poids des souris	Poids des rates	Rap. $\frac{PR}{PC} \times 100$
1	6	200	22.5	0.157	0.74
2	6	200	24.5	0.122	0.49

Avant d'exprimer quelques observations au sujet des tableaux précédents, nous en résumerons les données dans le tableau ci-dessous :

N ^{os} des titres	Poids extrêmes des rates	Rapports extrêmes $\frac{PR}{PC} \times 100$	État des animaux	Nombre d'animaux	$\frac{PR}{PC} \times 100$ Rapports moyens
I et II	0.087-0.457	0.55-2.45	normaux	73	1.03
II <i>b</i>	0.245-0.899	1.39-4.34	infectés v. v.	23	2.62
III	0.180-0.488	0.70-2.38	intoxiqués Moranyl	15	1.42
IV	0.112-0.333	0.57-1.53	intoxiqués syn. Moranyl + Trypar.	12	0.93
V	0.185-0.442	0.90-2.27	intoxiqués syn. Moranyl + Sb.	15	1.40
VI	0.211-0.312	1.01-1.42	intoxiqués syn. Trypar- samide + Sb.	3	1.18
VII	0.850-1.35	3.91-8.18	Rechutés Moranyl	5	4.71
VIII	1.84	10.05	Rechuté Trypar.	1	10.05
IX	1.039-2.062	4.49-9	Rechutés Moranyl + Sb	2	6.74
X	0.160-0.264	0.75-1.90	Guéris syn. Moranyl + Tryparsam.	7	1.00
XI	0.193-0.518	1.04-2.64	Guéris syn. Moranyl + Sb	16	1.47
XII	0.122-0.157	0.49-0.74	Guéris syn. Trypar. + Sb	2	0.59

Conclusions.

D'après les résultats ci-dessus, l'hypothèse que nous avons envisagée, c'est-à-dire que l'hypertrophie ou non de la rate pouvait être un nouvel élément de preuve de guérison ou de non-guérison, paraît plausible. En effet, il suffit de comparer les rapports du poids de la rate au poids corporel dans les tableaux des titres VII, VIII et IX avec ces mêmes rapports dans les tableaux des titres X, XI et XII pour que soit évidente la non-hypertrophie splénique des souris considérées comme guéries.

Par ailleurs, quand on compare les tableaux des titres X, XI et XII aux tableaux des titres I, II, III, IV, V et VI, on s'aperçoit que les souris intoxiquées par le Moranyl ou par la synergie Moranyl + Antimoine, présentent un rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$ un peu plus élevé qu'il ne conviendrait. Tout se passe comme si le traitement seul par le Moranyl déterminait une légère hypertrophie splénique. Nous signalons le fait sans vouloir sous-entendre que la rate intervient activement dans la guérison des souris infectées par T. Congolense et traitées par une synergie Moranyl + Antimoine. Cependant, cette hypothèse n'est pas écartée. Nous pouvons toutefois rappeler que L. LAUNOY (29) a montré que sur T. Congolense, infectant des souris splénectomisées, la synergie Moranyl + Antimoine agissait identiquement de la même façon que sur les souris normales.

Nous terminerons en remarquant que le meilleur rapport $\frac{PR}{PC}$ se trouve sous le titre XII, c'est-à-dire chez les souris traitées par la synergie Tryparsamide + Antimoine. Malheureusement, nous avons peu d'animaux guéris par cette synergie, puisque sur T. Congolense, il faut, pour observer l'action stérilisante, atteindre les doses toxiques.

Il y aurait peut-être lieu d'insister sur l'expérimentation de ce couple synergique sur d'autres animaux que les cobayes et les souris.

(29) C. R. Soc. Biol., vol. 113, 1933, p. 1514.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Régulièrement, à la fin de chaque chapitre de ce mémoire et de ses principaux paragraphes, nous avons tiré les conclusions qui découlaient des expériences de ce chapitre ou de ce paragraphe (voir pages: 10, 19, 20, 27, 30, 33, 44, 51, 63, 69, 74, 78, 81, 88). Nous ne les rapporterons pas ici. Sous le titre ci-dessus, nous classerons simplement les faits majeurs qui, croyons-nous, se dégagent de nos recherches. Nous les synthétisons dans les six conclusions générales suivantes :

Nous avons donc apporté dans ce travail :

1^o Les résultats de l'étude que nous avons poursuivie sur l'infection expérimentale du cobaye par le Tr. Congolense. Nous avons particulièrement noté dans cette étude, les modifications de température qui suivent directement l'infection, celles qui précèdent immédiatement l'invasion sanguine par les parasites et celles qui lui succèdent.

2^o Nous avons aussi démontré que si l'apparition de l'hyperthermie était bien un signe d'infection, celle-ci pouvait être réalisée alors que la température restait normale. Nous avons en effet observé que le sang d'un animal infecté par doses massives, avec le virus étudié et par la voie péritonéale, était déjà infectant alors que sa température n'avait pas varié.

3° De cette démonstration, il faut conclure qu'il y a une incubation clinique, caractérisée par l'examen microscopique du sang et une incubation bactériologique caractérisée par le pouvoir infectant du sang.

4° Dans la seconde partie de notre travail, nous avons étudié l'application de quelques traitements contre l'infection à T. Congolense chez le cobaye et chez la souris. Nous montrons que la synergie Moranyl et Antimoine-III-thiomalate de sodium se révèle comme la seule véritablement active parmi celles que nous avons étudiées. Notre travail chez la souris confirme notre étude sur le cobaye.

5° Nous n'avons pas pu mettre en évidence, l'action préventive de nos traitements synergiques, mais nous avons vu que chez certains cobayes stérilisés d'une infection à T. Congolense par une injection convenable de Moranyl + Tryparsamide ou de Moranyl + Antimoine-III-thiomalate de sodium, un certain état d'immunité était acquis. Cet état d'immunité ou mieux cet état réfractaire cède à la deuxième ou à la troisième infection.

6° Nous montrons dans la troisième partie que, en dehors du passage du sang d'un animal supposé guéri à un animal sain, on peut trouver une preuve de guérison par l'établissement du rapport du poids de la rate au poids corporel. Chez les souris qui ne sont pas guéries, donc infectées chroniquement, bien qu'ayant été blanchies par un traitement adéquat, le rapport $\frac{PR}{PC} \times 100$ est très élevé ; au contraire, chez les souris guéries, ce rapport est sensiblement égal à celui des animaux normaux.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
H. COUTIÈRE

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
P. GUÉRIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

